Aus dem Pathologischen Institut
des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln, Buckow II
Dirig. Arzt: Priv. Doz. Dr. K. Köhn

DIE HÄMO- UND LYMPHOBLASTOSEN SOWIE RETICULOSEN ALS ETWAIGE URSÄCHLICHE FAKTOREN DER LEBERCIRRHOSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria Brückner geb. Friese
aus Berlin

1962

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus dem Pathologischen Institut
des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln, Buckow II
Dirig. Arzt: Priv. Doz. Dr. K. Köhn

DIE HÄMO- UND LYMPHOBLASTOSEN SOWIE RETICULOSEN ALS ETWAIGE URSÄCHLICHE FAKTOREN DER LEBERCIRRHOSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria Brückner geb. Friese
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Dr. med. E. Harndt
Referent: Priv. Doz. Dr. K. Köhn
Korreferent: Prof. Dr. W. Masshoff

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24. 2. 1962

DOERR und Schüler, sowie LETTERER, MASSHOFF u.a. haben in zahlreichen Publikationen ihre Erfahrungen zum Gestaltwandel von Krankheiten durch die moderne Chemotherapie niedergelegt. KÖHN und JANSEN (32) sind in ihrer Monographie "Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder" auf die immer wieder in der Literatur auftretende Frage eingegangen, ob die im Gefolge von Leukämien zu beobachtenden Lebercirrhosen als Therapiefolge gewertet werden dürfen. Sie haben darauf hingewiesen, daß Lebercirrhosen auch bei unbehandelten Leukämien gesehen werden und zu kritischer Zurückhaltung in der Beantwortung dieser Frage gemahnt. Um der in der erwähnten Monographie von KÖHN und JANSEN angeschnittenen Frage hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Lebercirrhosen und Systemerkrankungen des hämo- und lymphopoetischen Apparates noch einmal nachzugehen, haben wir das Sektionsgut der Pathologischen Institute Berlin-Neukölln und Berlin-Westend aus den Jahren 1949-1959, dazu die diesbezügliche Literatur ausgewertet.

Seit der Zeit, da die Leukämien von VIRCHOW näher beschrieben wurden, fiel immer wieder das Zusammentreffen der in die Gruppe der Hämo- und Lymphoblastosen gehörigen Erkrankungen mit der Lebercirrhose auf. Derartige Beobachtungen gaben schon frühzeitig zu der Frage Veranlassung, ob ein kausalgenetischer Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten bestünde.

KLEIN (1890) (29) beschrieb eine "Pseudoleukämie" mit recurrierendem Fieber, die, wie durch die Sektion aufgedeckt wurde, mit Ascites und einer Lebercirrhose einherging. KLEIN, der die Pseudoleukämie als eine durch Infektion bedingte Krankheit ansah, wollte hierin den Beweis für die infektiöse Genese der Lebercirrhose erblikken. Die Tatsache, daß nicht jede Leukämie eine Lebercirrhose nach sich ziehe, glaubte er mit dem häufigen, schnellen und tödlichen Verlauf der Leukämie ausreichend erklärt zu haben.

BLEICHRÖDER (1904) (3) berichtete, wie er zufällig durch vergleichende histologische Untersuchungen von Mägen Herzkranker und an Cirrhose leidender Patienten auf den Gedanken gekommen sei, Lebercirrhose und Leukämie als kausalgenetische Einheit zu betrachten. So fand er, daß der Blutgehalt der Magenschleimhaut bei der Lebercirrhose und der Leukämie geringer sei als bei Herzkrankheiten. Bei weiteren vergleichenden Untersuchungen bemerkte er, daß beiden Krankheiten eine Blutungsneidung eigen sei und beide ebenfalls häufig von Ascites begleitet würden. Letzteren führte BLEICHRÖDER, ebenso wie den bei der Lebercirrhose bestehenden Milztumor, nicht etwa auf die portale Stauung zurück, sondern auf eine veränderte Zusammensetzung des Pfortaderblutes. Im weiteren Verlauf seiner Arbeit stellte BLEICHRÖDER andere übereinstimmende Symptome der Lebercirrhose und der Leukämie im Gegensatz zu den Herzkrankheiten fest. Er schloß irrigerweise aus der Übereinstimmung einzelner Krankheitssymptome (Anämie, Blutungsneidung etc.) auf eine Verwandtschaft beider Krankheiten und zählte die Lebercirrhose den Blutkrankheiten zu. Als letzten und "schlüssigen" Beweis für seine Ansicht wies er schließ-

lich auf die Tatsache hin, daß man bei an Leukämie Verstorbenen als Nebenbefund sehr häufig eine Lebercirrhose finden könne.

MOSSE (1908) (39) erwähnte einen Patienten, bei welchem 1905 eine chronisch-lymphatische Leukämie mit generalisierten "Lymphdrüsen"schwellungen, bei Leber- und Milzvergrößerung diagnostiziert wurde. Milz und Lymphknoten wurden daraufhin bis zur Rückbildung der Lymphome intensiv mit Röntgenstrahlen behandelt. Als 1907 ein Ascites auftrat, wurde dieser zunächst auf neugebildete Lymphome im Oberbauch mit hierdurch bedingter sekundärer Pfortaderstauung zurückgeführt. Nach erneuter Bestrahlung sanken die Leukocytenwerte von 227 000 auf 40 000, die anfängliche Lymphocytose von 99% auf 77%. Am 23. 8. 1907 starb der Patient an einer interkurrenten Pneumonie.

Interessant ist die schon damals von MOSSE zum Ausdruck gebrachte Ansicht, es handele sich hierbei um eine durch die Röntgenstrahlen weitgehend ausgeheilte lymphatische Leukämie mit einer therapeutisch bedingten Lebercirrhose. MOSSE schloß sich der Auffassung DECASTELLOS und KIENBÖCKS an, die beide festgestellt hatten, daß mit einer durch Bestrahlung verursachten Verkleinerung der Lymphome die Harnsäurewerte im Blute zunähmen. Hierin sahen die Autoren eine Mehrbelastung der Leber und die Ursache der Cirrhose. MOSSE betrachtete also die Lebercirrhose als Bestrahlungsfolge, jedoch nicht als Folge einer direkten Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Leber, sondern als Folge der Bestrahlung von Milz und Lymphknoten. Autoren, die sich später jedoch zu den Themen äußerten, hielten die Lebercirrhose bei Leukämie für eine direkte Bestrahlungsfolge.

So glaubte FREUND (1928) (16), von der Ansicht ausgehend, die Blutzellen entstünden aus Fibrocyten, daß die durch Röntgenstrahlen geschädigten Blutzellen sich wieder in minderwertige Fibrocyten zurückverwandelten und nun eine Bindegewebsentwicklung verursachten.

RÖSSLE (1930) (45) teilte ebenfalls mehrere Fälle von Lebercirrhosen bei Systemkrankheiten mit, insbesondere bei Morbus Hodgkin, bei Lymphosarkom und bei Leukämien. Er beschrieb unter anderem eine sich lange hinziehende Lymphosarkomatose, bei der sich eine eigenartige Sklerosierung der Leber durch die narbige Umwandlung der sarkomatösen Infiltrate gebildet hatte. Die Milz zeigte eine typische Fibroadenie, wie sie bei der Lebercirrhose auftritt. RÖSSLE griff auf die Gedanken MOSSES zurück, daß die Leber durch Zerfall der Infiltratzellen überlastet und geschädigt würde. Da durch die Therapie der Vorgang des Zerfalls beschleunigt würde, käme die Cirrhose bei behandelten Leukämien schneller zur Entwicklung.

GRAFF (1938) (17) publizierte ein weiteres interessantes Vorkommnis: Eine Frau litt an intermittierenden Schmerzen im rechten Oberbauch. Schon 17 Jahre vor ihrem Tode wurde anläßlich einer Laparatomie ein Tumor der Leber mit Geschwulstknoten festgestellt, ohne daß eine Lymphadenose bekannt war, die erst kurz vor dem Tode aufgedeckt werden konnte. Die Sektion zeigte lymphocytäre Infiltrate in Milz, Lymphknoten, Knochenmark, in den periportalen Feldern der

Leber sowie eine generalisierte Hyperplasie der lymphatischen Apparate des Verdauungstraktes. In der Leber wurden die Zellen durch das Wuchern des Bindegewebes erdrückt, so daß das Bild einer Lebercirrhose entstanden war. GRAFF vertrat die Ansicht, daß durch den ersten, 17 Jahre zurückliegenden Schub Nekrosen und bindegewebige Vernarbung eingetreten wären und daß dadurch die Weiterentwicklung der Lymphadenose in der Leber aufgehalten worden sei.

Weitere Mitteilungen finden sich bei CAVALLERO (1941) (8): Ein junger Mann mit längerer Anamnese wurde 4 Jahre vor dem Tode mit Knöcheloedemen und einem Druckgefühl im linken Hypochondrium stationär aufgenommen. Man diagnostizierte eine myeloische Leukämie. Trotz Röntgentherapie, die ambulant weiter durchgeführt wurde, trat eine langsam zunehmende Schwellung im rechten Oberbauch auf. 4 Monate vor dem Tode erfolgte erneute Krankenhauseinweisung mit massiven Unterschenkeloedemen, voluminösem Abdomen bei kachektischem Gesamtzustand, Leber und Milz waren stark vergrößert und derb. Das Blutbild zeigte bei einem normalen Erythrocytengehalt 47 000 Leukocyten, im Differentialblutbild trat eine deutliche Verschiebung zugunsten der Granulocyten hervor. Bei der Sektion fand man eine feingehöckerte, hypertrophische Leber (4650 g), 3 Liter Ascites und eine Splenomegalie (600 g). Die Leber entsprach histologisch dem Bild der myeloischen Leukämie mit zahlreichen Myelosezellen in den Sinusoiden, und sie zeigte darüberhinaus stellenweise den für Lebercirrhose typischen Strukturumbau.

CAVALLERO machte wiederum die Umbildung der myeloischen Zellen in Fibrocyten für die Lebercirrhose verantwortlich. Er glaubte, vor der Röntgentherapie warnen zu müssen, da diese nicht nur die myeloischen Zellen schädige, sondern auch das Leberparenchym und so zu cirrhotischen Veränderungen führe.

HÄSSIG (1947) (18) sah eine aleukämische Lymphadenose mit grobknotiger Lebercirrhose. Die Lymphadenose zeigte 3 Jahre vor dem Tode die ersten Symptome mit Lymphknotenschwellungen und wurde durch histologische Untersuchung eines excidierten Lymphknotens gesichert. Es bestanden gleichzeitig Leber- und Milzschwellungen. Das periphere Blutbild ließ eine Anämie und Leukopenie erkennen. Der Patient erhielt eine Röntgendosis von 610 r in 5 Sitzungen, später auch As und Fe. 1946 traten erstmalig Zeichen einer hämorrhagischen Diathese mit Nasenbluten und anderen subcutanen Blutungen auf, bald darauf Blutungen am Verdauungs- und Atmungstrakt.

Die Sektion ergab folgenden Befund: Walnußgroße, generalisierte Lymphknotenschwellungen, die auf dem histologischen Schnitt jede Struktur vermissen ließen und eine diffuse Durchsetzung mit lymphoiden Zellen zeigten. Die Gitterfasern waren zum Teil fibrös verdickt und hyalinisiert. Dasselbe Bild bot die 1100 g wiegende Milz und das Knochenmark, das neben den lymphoiden Zellnestern regeneratorisches rotes Knochenmark enthielt. Die derbe feste Leber (2200 g) hatte eine unregelmäßige granulierte Oberfläche mit knollig-grobhöckerigem, teilweise gelapptem Bau. Histologisch war die Struktur vollständig aufgehoben. Ein reiches bindegewebiges Netzwerk teilte das noch vorhandene Leberparenchym in verschieden große Inseln. An manchen Stellen

drang das umgebende Bindegewebe zwischen die Leberzellbalken und brachte die Zellen zum Verschwinden. In den Maschen des Bindegewebes lagen lymphoide Zellen, zum Teil auch zwischen den Leberzellen.

HÄSSIG sah die Lebercirrhose mit ihrer Bindegewebsvermehrung ebenso als Folge der Leukämie an wie die Fibrosierungen in den anderen Organen. Nach seiner Deutung regen die Infiltratzellen das Bindegewebe zur Wucherung an und dieses ersticke das Leberparenchym. HÄSSIG machte sich Gedanken über die Ätiologie der Bindegewebswucherungen in der Leber. Die Röntgenbestrahlung oder die Behandlung mit As und Fe glaubte er als Ursache ausschließen zu können, da die Dosierungen dieser Mittel zu gering waren und auch nur die Milz bestrahlt wurde, das Bindegewebe sich aber in allen von den Infiltraten betroffenen Organen vermehrt hatte. Er nahm eine unbekannte endogene Noxe an, die im Sinne einer Störung der Wachstumskorrelation zwischen Tumorparenchym und Stroma wirke: "Mangels Kenntnis anderer exogener Faktoren möchten wir in unserem Falle als Hauptursache der Bindegewebswucherung einen im Näheren nicht faßbaren endogenen Faktor im Sinne einer Störung der Wachstumskorrelation von Tumorparenchym und Stroma annehmen. In Analogie zu den scirrösen Krebsen, bei denen das Epithel oft mächtige, bindegewebige Wucherungen des Stromas verursacht, sehen wir auch hier die wesentliche Ursache der Bindegewebswucherung in einer besonderen Mesenchymreaktion auf die Anwesenheit der lymphoiden Tumorzellen. Es handelt sich dabei zweifellos um eine reaktive Gegenentwicklung, ob diese aber als unvollständiger Heilungsversuch gedeutet werden darf, erscheint uns fraglich."

In einer Publikation von PRINZ (1951) (43) wird die Entstehung der Cirrhose bei Leukämie folgendermaßen gedeutet: Die leukämischen Zellen wirken zerstörend auf die Leberläppchen. Es kommt zur Aufsplitterung des Gitterfaserhäutchens in einen an der Kapillare und einen am Leberzellbalken verbleibenden Teil. Bei Schwund der Infiltrate durch die Therapie kann die so entstehende Zuwachszone des periportalen Feldes azellulär kollagenisiert werden und somit das Bild einer Lebercirrhose hervorrufen.

Ähnlich erklärt BOCK (1959) (5) den Vorgang. Narbenfelder und Bindegewebswucherungen sollen das Ergebnis der Ausrottung der Infiltratzellen durch die Therapie darstellen. Darum werde mit Verbesserung der Therapie und zunehmender Heilung der Leukosen die Cirrhose häufiger auftreten. Am Schluß seiner Arbeit sagt er wörtlich: "Wie wir im zweiten Abschnitt ausführten, können leukämische Infiltrate in den verbreiterten portalen Feldern unter der cytostatischen Behandlung verschwinden und Narbenbezirke hinterlassen, die einer 'Pseudocirrhose' entsprechen. Ob mit der weiteren Entwicklung unserer chemotherapeutischen Möglichkeiten der Wechsel von leukämischer Infiltration und Fibrosierung - zum Teil verbunden mit einer Schädigung des Stoffwechsels der Leberzellen - häufiger zur Cirrhose führen wird, muß die Erfahrung zeigen. Die Abgrenzung von Lebercirrhosen nach interkurrenten, evtl. anikterischen Hepatitiden wird immer schwierig sein."

Erst kürzlich berichteten HITZIG und SCHÄRER (1960) (24) über Lebercirrhosen bei Antifolsäurebehandlung akuter Paraleukoblastenlaukämien. Diese Autoren sahen nunmehr auch bei Kindern Lebercirrhosen in der Folge behandelter Leukämien auftreten. Sie diskutierten zur Pathogenese fünf Möglichkeiten:

1. Folgen des Mangels an
   a) Folsäure
   b) anderen Vitaminen, vor allem Vitamin C
   c) Aminosäuren
   d) anderen unbekannten Stoffen.
2. Toxische Schädigung des Leberparenchyms.
3. Proliferative Reize der Antifolsäurepräparate auf das interlobäre Bindegewebe der Leber.
4. Leukämien selber als Ursache der Lebercirrhose.
5. Folgen einer homologen Serumhepatitis.

Außer einer Therapiewirkung ziehen sie also auch die Möglichkeit in Erwägung, daß der leukämische Prozeß selbst die Lebercirrhose provoziere, halten dieses jedoch für unwahrscheinlich, da sie bei Kindern niemals eine Lebercirrhose im Gefolge unbehandelter Leukämien gesehen hatten.

Im Anschluß an diesen Überblick über die in der Literatur beschriebenen Fälle geben wir zunächst Beispiele aus unserem eigenen Sektionsgut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln und aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität im Städtischen Krankenhaus Berlin-Westend.

1. Beobachtung: Ch. H., 85jährige Frau. (Bilder 1-3)

Klinischer Befund: Seit vielen Jahren herzkrank, kurz vor dem Tode kaffeesatzartiges Erbrechen. Bei der klinischen Untersuchung (Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln, Dir.: Prof. Dr. K. Holldack) fielen die blassen Schleimhäute auf. Blutbild: Ery 3,94 Mill., Hb 75 %, Fi 0,96, Thrombo. 90 260, Leuko. 224 000: 1,25 % Basoph., 1,5 % Eos., 1 % Myelobl., 15,25 % Promye., 10,5 % Myeloc., 12,5 % Metamyel., 20 % Stabk., 34 Segm., 2 % Lympho., 2 % Mono., 0,5 % eos. Myeloc.. Im Sternalmark: Massenhafte Myeloblasten, Promyelocyten und Myelocyten. Erythropoese vermindert. Leber und Milz nicht sicher tastbar. Mancke-Sommer 50 mg%, Weltmann'sches Koagulationsband verlängert bis zum 8. Röhrchen.

Therapie: Hämostyptica, Neopenyl und herzwirksame Mittel, am 24.6. eine Bluttransfusion. Die Blutung kam nicht zum Stehen, am 25.6., d.h. 3 Tage nach Krankenhauseinweisung, Exitus letalis.

Sektionsbefund: SN 749/59. Weiche, etwas vergrößerte Milz (165 g). Rotes, regeneratorisches Knochenmark in der Diaphyse des re. Femur. Keine Lymphknotenvergrößerungen. Laennec'sche Lebercirrhose (1160 g). Kein Ascites, keine Oesophagusvarizen. Chron. Cholecystitis bei Cholelithiasis. Mehrere zweipfennigstückgroße frische Ulcera in der Duodenalschleimhaut mit frischer Blutung. Allgemeine Anämie. Beträchtliche Arteriosklerose der Brust- und Bauchaorta, mäßige der Coronararterien. Hypertrophie des Myocards, besonders li.. Arterio-Arteriolosklerose der Nieren. Stauungserguß von 1000 ccm in den Pleurahöhlen.

Hist. Befund: Feinknotige Lebercirrhose. Die Sinusoide sind angefüllt mit atypischen Stammzellen (Paramyeloblasten) der weißen Reihe, ebenso die Glisson'schen Scheiden; es finden sich überall frische Blutungsherde. Im Knochenmark finden sich massenhaft Paramyeloblasten. Die übrigen Zellen des Markes treten völlig zurück. Die Erythropoese ist geringgradig, die Megacariocyten sind hochgradig reduziert. Myeloische Metaplasie der Milz mit massenhaft Paramyeloblasten in den Sinusoiden, einigen Stabkernigen, Eosinophilen und Segmentkernigen. Vereinzelte Blutungsherde. Im Herzmuskel liegen im Lumen sowie in der Adventitia der kleinen Gefäße einige Paramyeloblasten. Neben einem ausgeprägten Lungenemphysem finden sich in den Lichtungen der kleinen Gefäße Paramyeloblasten.

Grundkrankheit: Paramyeloblastenleukämie, Ulcus duodeni, Lebercirrhose.

Todesursache: Akuter Verblutungstod.

2. Beobachtung: R. G., 79jähriger Mann (Bilder 4-8)
Im Frühjahr 1956 wurde zum ersten Mal eine Anämie diagnostiziert. Herbst 1956 Hämoptoe. Stationäre Aufnahme auf der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln (Dir. Prof. Dr. K. Holldack). Verdacht auf aleukämische Lymphadenose durch Sternalpunktion gesichert. Im Sternalmark massenhaft kleine, runde Zellen. Myelopoese stark zurückgedrängt. Der Patient wurde mit Bluttransfusionen behandelt, wobei sich das Blutbild wesentlich besserte. Blutbild bei der Entlassung: Ery. 4,2 Mill., Hb 74 %, Fi 0,88, Leuko. 3 500 : 1 % Metamyel., 6 % Stabk., 49 % Segment., 31,5 % Lympho.. Der Mancke-Sommer betrug 80 mg%. Im Mai 1958 erneute Aufnahme wegen einer feuchten cardialen Decompensation mit Beinoedemen. Die Lymphadenose machte zu dieser Zeit keine Symptome. Nach Behandlung mit Diuretica und Verodigen konnte der Patient nach 4 Wochen wieder entlassen werden. Am 26.5.59 erneute Einweisung wegen Schwäche, Appetitlosigkeit und Völlegefühl.

Klin. Befund: Kachexie, Ikterus der Haut und Skleren, Ascites und Beinoedeme. Die Leber war hart und derb, gut handbreit den Rippenbogen überragend. Milz und Lymphknoten nicht tastbar. Über der Pulmo re. massive Dämpfung, li. einige Rgs. Mancke-Sommer weiterhin 80 mg%, Weltmann'sches Koagulationsband verkürzt bis zum 4. Röhrchen. Blutbild: Ery. 4,39 Mill., Hb 84 %, Leuko. 4 500: 0,5 % Eos., 2,5 % Metamyel., 9,5 % Stabk., 48 % Segm., 37 % Lympho.,

2,5 % Mono.. Eine durchgeführte Pleurapunktion ergab ein hämorrhagisches Exsudat, das tumorverdächtige Zellen enthielt. Am 2.6.59 starb der Patient.

Sektionsbefund: Aleukämische Lymphadenose mit erheblicher Lymphknotenvergrößerung. Regeneratorisches rotes Mark des re. Femur. Feinknotige atrophische Lebercirrhose mit einem ca. pflaumengroßen Carcinom (hist.: hepatocelluläres Ca.) und multipler Metastasenbildung in derselben. Lymphangiosis carcinomatosa der Pleura mit hämorrhagischem Erguß von 2 Litern. Keine weiteren Metastasen. Mittelgradige Arteriosklerose der Aorta, stenosierende der Coronararterien. Schlaffes, dilatierts Herz mit feinstreifigen Schwielen in der Hinterwand des li. Ventrikels. Arteriolosklerose der Nieren. Sogenannte Prostatahypertrophie mit Ausbildung des Home'schen Mittellappens.

Grundkrankheit: Aleukämische Lymphadenose, Cirrhose-Carcinom mit Metastasenbildung.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

3. Beobachtung: P.D., 69jähriger Mann. (Bilder 9 u. 10)
1951 wurde bei dem Patienten, der mit einer akuten Cholecystitis im Wenckebach-Krankhaus, Berlin-Tempelhof, lag, eine Leukämie festgestellt. Leukocyten bei der Aufnahme 41 000, Anstieg bis 48 500. Die Sternalpunktion ergab das Vier- bis Fünffache an Lymphocyten bei normaler Erythro- und Leukopoese. Die Leberfunktionsprüfungen waren alle normal, nur das Bilirubin im Serum war anfänglich mit 1,7 mg% etwas erhöht; bei der Entlassung betrug es nur 0,06 mg%. Eine Therapie der Leukämie wurde nicht begonnen. Ende Oktober 1958 fiel der Patient beim Obstpflücken und zerrte sich die re. Schulter, die allmählich zunehmend anschwoll. Er ging deshalb in ambulante Behandlung. Dort fiel bei einer Blutbildkontrolle eine Leukocytose auf, woraufhin die Einweisung in die Innere Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln (Dir.: Prof. Dr. Trautmann) erfolgte.

Klin. Befund: Am 30. Dezember 1958 bestand keine Leber- und Milzvergrößerung, keine Lymphknotenschwellung. Blutbild: Ery. 5,6 Mill., Hb 110 %, Fi 0,96, Leuko. 18600: 3 % Eos., 2 % Stabk., 28,5 % Segm., 60,5 % Lympho., 6 % Mono.. Die Sternalpunktion sprach für eine Lymphadenose. Mancke-Sommer 70 mg%. Ab 12. Januar Röntgenbestrahlung der re. tumorös geschwollenen Schulter. Unter Bestrahlung sanken die Leukocytenwerte zur Norm. Die Lymphadenose war nur noch an der Verschiebung des Verhältnisses von Leukocyten zu Lymphocyten zugunsten der Lymphocyten zu erkennen. Der Tumor wurde trotz einer Gesamtdosis von 3 x 6400 r allmählich größer. Anfang März zeigten sich Metastasen in der Lunge. Eine Punktion des Tumors am 5.5.59 ließ an eine Carcinommetastase denken. Am 29.5. starb der Patient.

Sektionsbefund: SN 663/59. Feinknotige, atrophische Lebercirrhose mit ca. taubeneigroßem primären Lebercarcinom. Deutliche Milzvergrößerung. Ausgedehnte Oesophagusvarizenbildung. Ascites von 3 Litern. Metastasierung in die gesamte Wirbelsäule, den re. Oberschen-

kel und vollkommen zerstörend in die re. Scapula. Ausgedehnte Lungenmetastasen. Stärkere Arteriosklerose der Coronararterien. Schlaffes, dilatiertes Herz.

Hist. Befund: In den Leberschnitten findet sich neben der Laennec'schen Cirrhose ein hepatocelluläres Carcinom mit starker Nekrosenbildung. Weder in Milz noch Lymphknoten finden sich jetzt Zeichen, die für eine Lymphadenose sprechen.

Grundkrankheit: Lebercarcinom mit ausgedehnter Metastasierung, Laennec'sche Cirrhose.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

4. Beobachtung: E.W., 73jähriger Mann. (Bilder 11-13)
Im 15. Lebensjahr Nierenentzündung, im 23. Go.. Seit 1934 wiederholt stenocardische Anfälle, die sich in den letzten Jahren häuften. Hypotonie (90 bis 100 mm Hg systol.). Seit Dezember 1958 allgemeines Schwächegefühl und krampfartige Schmerzen in der Herzgegend. Ein ambulant angefertigtes Blutbild ergab eine Anämie. März 1959 Pneumonie, deswegen erfolgte die Einweisung in das Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln (Dir.: Prof. Dr. K. Holldack).

Klin. Befund: Haut und Schleimhäute blaß, in der Mundschleimhaut petechiale Blutungen. Leber und Milz wegen der starken Adipositas nicht palpabel. Blutbild vom 20.3.1959: 1,35 Mill Ery., Hb 28 %, Fi 1,03, Leuko. 46 000: 0,5 % Normobl., 92,5 % Myeloc., 2 % Stabk., 2 % Segm., 3 % Lympho.. Die 92,5 % Myelocyten wurden als kleine Paramyeloblasten mit Kernkörperchen und Pseudopodien angesehen. Mancke-Sommer 70 mg%, Weltmann'sches Koagulationsband verlängert bis zum 7. Röhrchen, Bilirubin im Serum 0,5 mg%.

Therapie: Laufende Bluttransfusionen. Die hämorrhagische Diathese wurde mit Vitamin K, gefäßabdichtenden Mitteln und Prednisolon behandelt. Am 16.4.59 traten erneut intestinale und Nasenschleimhautblutungen auf. Das Blutbild vom 12.4. zeigte, daß die akute Paramyeloblastenleukämie in ein aleuk. Stadium übergegangen war: Ery. 4,04 Mill., Hb 81 %, Fi 1,01, Leuko 8 800: 92 % Myeloc., 0,5 % Metamyel., 0,5 % Stabk., 0,5 % Segm., 5 % Lympho., 1,5 % Mono.. Die Blutungen konnten nicht mehr zum Stillstand gebracht werden. Die Leber war jetzt 2 bis 3 Querfinger palpabel. Am 23.5. trat der Tod ein.

Sektionsbefund: SN 559/59. Paramyeloblastenleukämie mit Spleno- (440 g) und Hepato- (1935 g) megalie. Leukämische Metaplasie einzelner bohnengroßer Lymphknoten an der Bifurcatio tracheae. Bis zu erbsgroße leukämische Infiltrate in den Lungen, in der Schleimhaut des Colon und im Rindenparenchym der Nieren. Rotes, regeneratorisches Knochenmark in der Diaphyse des re. Femur. Laennec'sche Lebercirrhose (hist. Lebercirrhose. Myeloische Infiltrate sind nicht vorhanden, auch keine Blutbildungsherde.). Kein Ascites, keine Oesophagusvarizen. Hämorrhagische Diathese: Petechiale Hautblutungen am Stamm und den Extremitäten, flächenhafte des Endocards, petechiale der Magenschleimhaut. Mehrere pfennigstückgroße Ulcera in der Magenschleimhaut direkt unterhalb der Cardia. Blutiger Inhalt in Dünn-

und Dickdarm. Erhebliche allgemeine Anämie. Mittelgradige Arteriosklerose der Brust- und Bauchaorta, zum Teil beträchtlich stenosierende der li. Coronararterie. Feinstreifige Schwielen in der Hinterwand des li. Ventrikels. Sogenannte Prostatahypertrophie mit Ausbildung eines Home'schen Mittellappens. Balkenblase. Adipositas.

Grundkrankheit: Paramyeloblastenleukämie, Laennec'sche Lebercirrhose.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

5. Beobachtung: W. M., 65jähriger Mann. (Bild 14)
Mit 10 Jahren Cholera, 1946 Pleuraempyem. Seit 1952 zunehmende Dyspnoe. Wegen Verschlimmerung der Dyspnoe und Ascitesbildung erfolgte am 29. 8. 1958 die stationäre Aufnahme auf der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Britz (Dir.: Chefärztin Dr. Sauerland).

Klin. Befund: Ascites, Leber handbreit unter dem Rippenbogen. Blutbild: Ery. 3,18 Mill., Hb 60 %, Fi 0,93, Leuko 3600: 5 % Eos., 4 % Stabk., 57 % Segm., 28 % Lympho., 6 % Mono.. Gesamteiweiß 7,56 g%. Mancke-Sommer 80 mg%, Bilirubin im Serum 0,5 mg%. Blutsenkung 138/142. Die Elektrophorese zeigte eine Albuminverminderung und eine α_2-, sowie eine β-Globulinvermehrung, so daß der Verdacht auf ein Plasmocytom auftauchte. Dieser wurde verstärkt durch den röntgenologischen Nachweis von Herden in der Schädelkalotte. Die Sternalpunktion vom 15. 9. ergab massenhaft, zum Teil veränderte Plasmazellen.

Therapie: In der folgenden Zeit wurde der Patient mit Urethan (Gesamtdosis 150 mg) behandelt, die Leber mit Prohepar gestützt und der Ascites mit Diuretica bekämpft. Am 9. 12. erfolgte Entlassung trotz hoher BSG bei relativem Wohlbefinden. Ende Mai 1959 traten erstmalig Rückenschmerzen auf und 8 Wochen später Schwäche und Appetitlosigkeit. Erneute stationäre Aufnahme im Britzer Krankenhaus am 29. 8. 1959.

Klin. Befund: Reduzierter Allgemeinzustand. Leber handbreit unter dem Rippenbogen tastbar, Milz gerade noch tastbar und derb. Die Röntgenaufnahmen zeigen jetzt auch Herde in der ganzen Wirbelsäule mit Zusammenbruch von Th. 10 und 11. BSG 123/131, das Blutbild ist bis auf eine normochrome Anämie normal. Am 28. 9. 59 Exitus letalis.

Sektionsbefund: SN 130/59. Plasmocytom: Bis zu hirsekorngroße Herde im sonst roten Knochenmark der Diaphyse des rechten Femur. Erhebliche Verschmälerung des 10. Brustwirbels. Knotige Plasmocytose der Leber. Allgemeine Anämie. Schlaffe Dilatation der Herzkammern. Cirrhose der Leber (hist.: Knotige Plasmocytose. Cirrhose mit Gallengangswucherungen in den verbreiterten und fibrosierten Glisson'schen Feldern, angedeutete Pseudolobulibildung). Altersatrophie der chronisch gestauten Milz (hist.: Kleine, dicht stehende Lymphfollikel, Amyloidose der Gefäße, Blutfülle der Pulpa). Hist. Befund des Knochenmarks: Diffuse Plasmocytose mit zum Teil atypischen Zellen nach Art der Plasmoblasten.

Grundkrankheit: Plasmocytom, Anämie.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

6. Beobachtung: Ch.S., 25jährige Frau. (Bild 15)
Mit 1 1/2 Jahren Gehirnhautentzündung, seitdem auf dem linken Ohr taub. 1949 lag die Patientin mit akuter Lymphadenitis submaxillaris im Krankenhaus Westend. Im September 1954 bemerkte sie erstmalig eine Schwellung der inguinalen Lymphknoten, seit dem Februar 1955 auch der cervicalen. In dieser Zeit hatte sie 49 Pfund an Gewicht verloren. Am 31.5. wurde sie auf der Inneren Abteilung (Dir.: Prof. Dr. Freiherr von Kress) des Städt. Krankenhauses Berlin-Westend aufgenommen.

Klin. Befund: Bis walnußgroße cervicale, axillare und inguinale Lymphknoten. Hepar zwei Querfinger unter dem Rippenbogen, Milz gerade tastbar. Leberfunktionsprüfungen normal. Blutbild: Ery. 3,84 Mill., Hb 11,3 g%, Leuko. 132 000 mit 95 % Lymphocyten. Die Sternalpunktion ergab eine lymphatische Metaplasie bei schwacher Erythro- und Myelopoese.

Therapie: Vitamine, Eisenpräparate und TEM per os. Insgesamt erhielt die Patientin bis zu ihrer Entlassung am 4.6. 55,15 mg. Die Leukocyten sanken auf 15 300. In der nächsten Zeit wurde ambulant TEM weitergegeben. Ende Mai erneute stationäre Aufnahme wegen einer beträchtlichen Anämie und hämorrhagischer Diathese bei chronisch-lymphatischer Leukämie. Die Milz überragte den Rippenrand um 10 cm, die Leber um einen Querfinger bei normalen Leberwerten. Außer TEM wurden Bluttransfusionen und Vitamin B 12 gegeben. Etwas gebessert wurde die Patientin am 7.7.1956 nach Hause entlassen. In den nächsten Monaten mußte sie vom 16.8. bis 8.9. und vom 4.10. bis 22.12.1956 erneut stationär behandelt werden. Die Leukocyten stiegen im Verlauf dieser Zeit mit kleinen Remissionen trotz Gaben von TEM auf 106 000 an. Man fand jetzt auch lymphoblastenähnliche Zellen im peripheren Blutbild. Beim letzten Krankenhausaufenthalt erhielt die Patientin Prednisolon, und nach Besserung des roten Blutbildes wurde eine cytostatische Behandlung mit E 39 (im ganzen 575 mg) begonnen. Unter dieser Therapie verkleinerten sich nur die Lymphknoten. Bei erneuter Aufnahme am 2.1.1957 wegen eines hinzugekommenen Abscesses der linken Achselhöhle bekam die Kranke Prednisolon, Decortin und ACTH. Unter dieser Behandlung ging auch die Größe von Leber- und Milztumor etwas zurück. Wegen der Leukocytose von 68 000 wurden wiederum kleine Gaben von TEM gegeben. Bei dem 6. Krankenhausaufenthalt vom 28.4.1957 an waren Milz und Leber wieder stärker vergrößert. Diesmal wurde ein therapeutischer Versuch mit A 139 gemacht. Doch nach kurzem Absinken der Leukocyten stiegen diese wieder auf 121 000 im Verlaufe des Juni und Juli. Die Milz überragte den Rippenbogen um 12 cm, die Leber um 3 Querfinger. In der letzten Zeit traten durch die Abwehrschwäche bedingte interkurrente Infekte auf, denen die Patientin am 6.8.1957 erlag.

Sektionsbefund: SN 729/57. Chronisch-lymphatische Leukämie: Generalisierte Lymphadenose der bis taubeneigroßen Lymphknoten. Lymphadenotisch bedingte Spleno- (1520 g) und Hepato- (2750 g) megalie mit Verbreiterung der periportalen Felder. Leukämische Infiltrate in den Nieren. Lymphadenose des Knochenmarks. Allgemeine Anämie. Hämorrhagische Diathese mit Hautblutungen. Pachymeningiosis interna über der li. Großhirnhälfte. Colitis hämorrhagica phlegmonosa des Colon ascendes mit serofibrinöser Peritonitis und Pleuritis li..

Hist. Befund: Leber: Die verbreiterten Glisson'schén Felder stehen durch breite Bindegewebszüge in Verbindung. Pseudolobulibildung. Durchsetzung der Glisson'schen Felder mit massenhaft Lymphocyten. Konzentrisch eingeengte Leberläppchen. Zentrale feintropfige Verfettung. Lymphknoten und Knochenmark zeigen lymphatische Metaplasie. Lymphadenose der Milz. Zum Teil umschriebene, zum Teil mehr diffuse lymphocytäre Zellinfiltration in den Nieren.

Grundkrankheit: Chronisch-lymphatische Leukämie. Lebercirrhose.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

7. Beobachtung: C. M., 76jähriger Mann. (Bilder 16 und 17)
Aus der Krankengeschichte ist nur folgendes bekannt: 1954 wurde eine Leukämie festgestellt, die mit TEM behandelt wurde. Seit 5 Jahren waren häufig Angina pectoris Anfälle aufgetreten. 1956 wurde der Patient mit dem Verdacht auf einen frischen Herzinfarkt in die Erste medizinische Klinik der Freien Universität Berlin (Dir.: Prof. Dr. Freiherr von Kress) eingewiesen. Der Verdacht konnte durch das EKG noch nicht bestätigt werden. Es erfolgte plötzlicher Exitus innerhalb von 2 Minuten.

Sektionsbefund: SN 78/59. Chronische lymphatische Leukämie: Splenomegalie (Milzgewicht 685 g) und Hepatomegalie (Lebergewicht 2165 g). Multiple, bis pflaumengroße paraortale, paraportale, perigastrische, parapankreatische, hiläre und neben den Halsgefäßen gelegene leukotische Lymphknotenschwellungen. Sog. rote Umwandlung des Femurfettmarkes. Genuine Hypertonie: Hypertrophie der li. Herzkammer, Arteriosklerose. Hochgradig kalkig-stenosierende Coronararteriosklerose. Zahlreiche frische Herzmuskelnekrosen in der Papillarmuskulatur und in der Wand des li. Ventrikels. Dilatation der Herzkammern und des li. Vorhofs. Chronische Stauungsinduration der Lungen bei chronischem Lungenemphysem.

Hist. Befund: Milz und Lymphknoten zeigen eine starke diffuse lymphoidzellige Infiltration. In der Leber liegen periportal zahlreiche lymphoidzellige nacktkernige Zellelemente. Beginnende cirrhotische Induration der Leber. Lymphoidzellige Durchsetzung des Femurmarkes.

Grundkrankheit: Chronische lymphatische Leukämie, genuine Hypertonie.

Todesursache: Akute Coronarinsuffizienz, multiple Myocardnekrosen.

8. Beobachtung: A. O., 61jähriger Mann. (Bilder 18 bis 21) Als Kind Masern und Scharlach. 1945 Diphterie. Bald danach "Wasser" in beiden Beinen, im Körper und im Gesicht. Anfang 1951 hatte der Patient die erste Gelbsucht mit 5 Wochen bestehendem Ikterus. Nach einer Bluttransfusion trat Malaria mit 3 Fieberattacken auf. Im Sommer 2. Gelbsucht, dabei sei auch die Leber dick gewesen. 1953 dritte Gelbsucht, wobei der Ikterus 2 Monate bestand. Er wurde als Leberkranker entlassen. Seitdem klagte er über Stechen in der Lebergegend. 1955 wurde eine Leukämie festgestellt, die aber nicht behandelt wurde. Der Patient arbeitete noch bis zum Mai 1959. Da bekam er die 4. Gelbsucht mit Fieber. Seit dieser Zeit fühlte er sich schlapp und müde. Am 9.2.60 kam es zur Krankenhausaufnahme im Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln (Dir.: Prof. Dr. Holldack). Bei der Aufnahme bestanden Blutungen an Armen und Beinen, sowie petechiale Blutungen am harten Gaumen und unter der Zunge, bohnen- bis hühnereigroße Lymphknotenpakete supraclaviculär und axillär. Die Leber war handbreit vergrößert, die Milz um 3 Querfinger. Das Blutbild bot eine ausgesprochene lymphatische Leukämie mit 285 000 Lymphozyten = 95% und einer starken Thrombopenie (18 000 Thrombozyten).

Therapie: Birutan, Vitamin K, C und B-Komplex, außerdem Tachostyptan. Zusätzlich erhielt der Patient täglich 50 mg Ultracorten und 4 Bluttransfusionen.

Unter dieser Behandlung besserte sich nur die Blutungsbereitschaft, keine Beeinflussung der Leukämie und Thrombopenie. Eine Kontrolle der Leberfunktionsproben ergab Verlängerung des Weltmann'schen Koagulationsbandes bis zum 8. Röhrchen, Bilirubin im Serum 1,16 mg%.

Schon nach einem Monat kam es zur erneuten Krankenhausaufnahme wegen starken Nasenblutens und Stichen in der Herzgegend. Aufnahmebefund: Wiederum petechiale Haut- und Schleimhautblutungen, unveränderte Lymphknotenschwellungen und Leber- und Milzvergrößerung. Blutbild bei der Aufnahme: Ery 3,09 Mill., Hb 12 g%, Leuko 160 000 : 4,5 % Stabk., 5,5 % Segm., 90 % Lympho..

Therapie: Abermals Hämostyptica, Vitamine, wöchentlich mehrere Bluttransfusionen, sowohl als Konserve wie als Frischblut, Ultracorten in einer höheren Dosierung von 15 mg täglich. Dadurch Auftreten eines Steroiddiabetes. Trotzdem wurde die Ultracortenmedikation nicht abgesetzt, sondern Insulin dazugegeben. Es besserte sich die Blutungsneigung, während Lymphozyten und Thrombozyten in der Zahl fast unverändert blieben. Die Erythrozyten sanken auf 1,4 Mill. bei einem Hb-Gehalt von 4,8 g%. Ein Therapieversuch mit dem Cytostaticum Mitomen brachte nach 5 Tagen einen Leukozytensturz von 200 000 auf 18 800. Das Sternalpunktat zeigte nur noch ganz vereinzelt Erythroblasten und Megacaryozyten, es war angefüllt mit pathologischen Lymphozyten. Am 27.6.1960 Exitus letalis.

Sektionsbefund: SN 702/60. Lymphatische Leukämie: Ausgedehnte Lymphome supraclavikulär, axillär, inguinal, parahilär und paraortal. Hepato- und Splenomegalie. Hochgradige Anämie aller Organe. Mittelgradige Arteriosklerose der Aorta und der großen Körperarterien. Schlaffe Dilatation des Herzens. Finales Lungenoedem.

Hist. Befund: In der Leber verbreiterte und mit Lymphozyten angefüllte Glisson'sche Felder, beginnender Umbau der Leberstruktur. Die Lymphknotenstruktur ist völlig aufgehoben, ausschließlich lymphozytäre Elemente in dem markig-weichen Gewebe. Die Pulpa der Milz ist mit Lymphozyten durchsetzt, die sich bis in die Kapsel ausbreiten. In der Niere ebenfalls ausgedehnte lymphadenotische Herde.

Grundkrankheit: Lymphatische Leukämie.

Todesursache: Lungenoedem, Herz- und Kreislaufversagen.

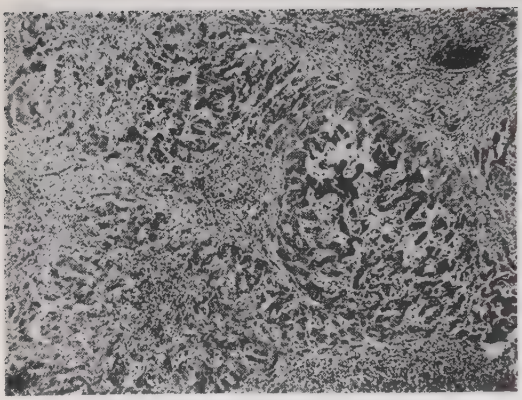


Abb. 1: SN 749/59 (Neukölln), 85 J. ♀.

Akute Myeloblastenleukämie, Laennec'-sche Lebercirrhose. Vollständiger Strukturumbau der Leber. Massive leukämische (Myeloblasten-) Infiltrate in den periportalen Feldern und den Sinusoiden. (HE., Vgr. 60 : 1).

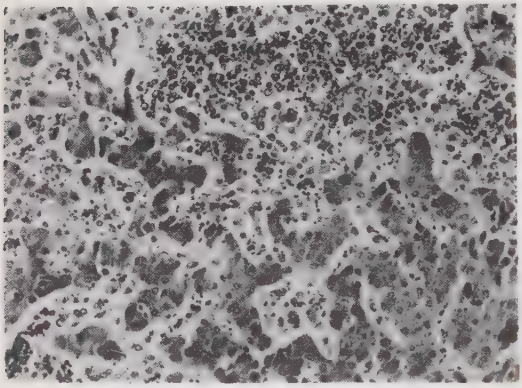


Abb. 2: SN 749/59 (Neukölln), 85 J. ♀.

Gleicher Fall wie Abb. 1. Massenhafte Zellen der myeloischen Reihe in den Sinusoiden und zwischen den einzelnen Leberzellkomplexen. (Paraffin, HE., Vgr. 170 : 1).

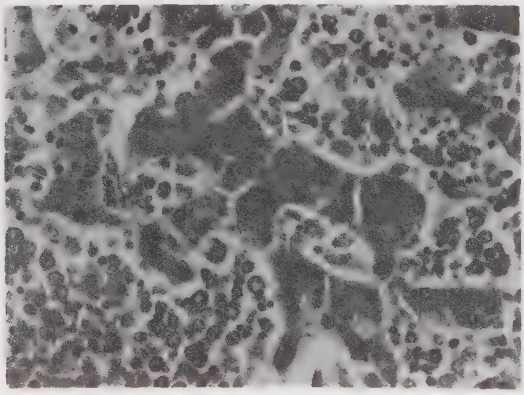


Abb. 3: SN 749/59 (Neukölln), 85 J. ♀.

Gleicher Fall wie Abb. 1 und 2. Zahlreiche große atypische Formen myeloischer Stammzellen (Paramyeloblasten). (Paraffin, HE., Vgr. 360 : 1).

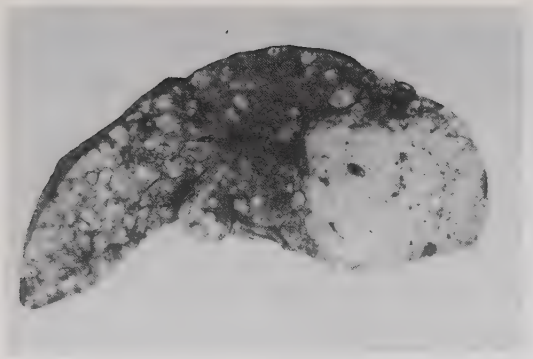


Abb. 4: SN 675/59 (Neukölln), 79 J. ♂

Aleukämische Lymphadenose; Cirrhose-Carcinom der Leber.

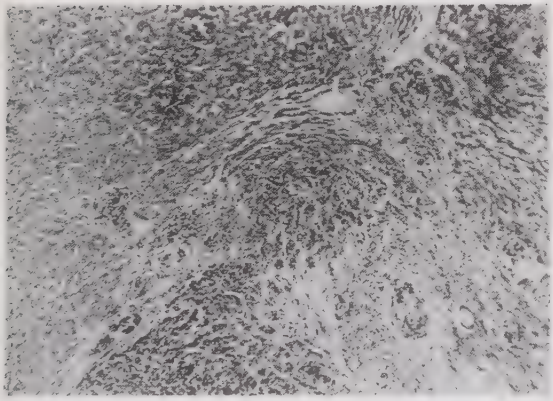


Abb. 5: SN 675/59 (Neukölln), 79 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 4. Beginnender Leberumbau mit Verbreiterung der Glisson'schen Felder. Vordringen von Carcinomnestern rechts unten bis zur Mitte des Bildes. (Gefrierschnitt, HE., Vgr. 60 : 1).

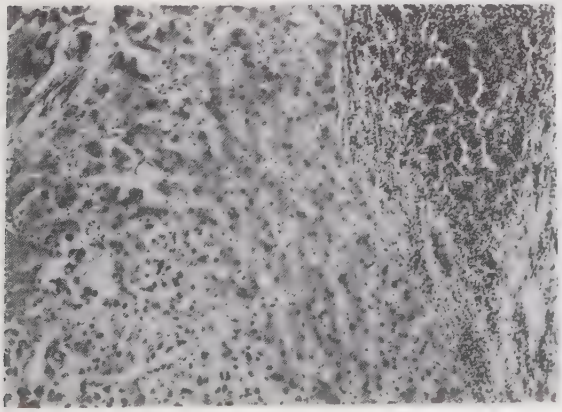


Abb. 6: SN 675/59 (Neukölln), 79 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 4 und 5. Verbreitertes periportales Feld, vollgepfropft mit Lymphozyten, Sinusoide nur geringfügig mit Lymphozyten gefüllt. (HE., Vgr. 170 : 1).

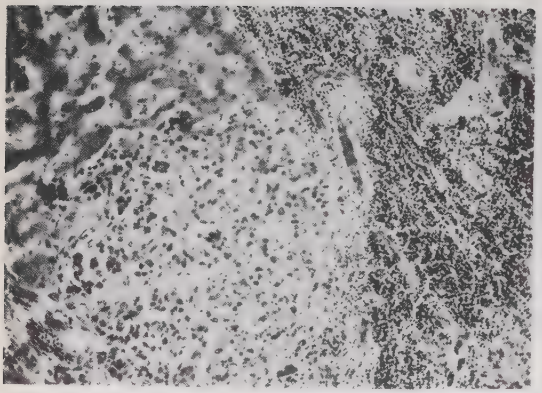


Abb. 7: SN 675/59 (Neukölln), 79 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 4 - 6. Links: Cirrhose-Carcinom, rechts: Periportales Feld mit lymphadenotischen Infiltraten. (Paraffin, HE., Vgr. 170 : 1).

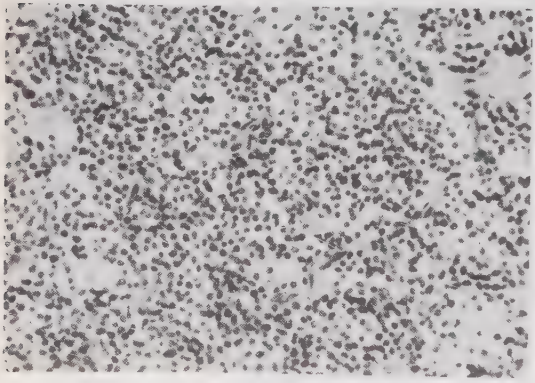


Abb. 8: SN 675/59 (Neukölln), 79 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 4 - 7. Lymphknoten: Lymphadenose. (Paraffin, HE., Vgr. 360 : 1).

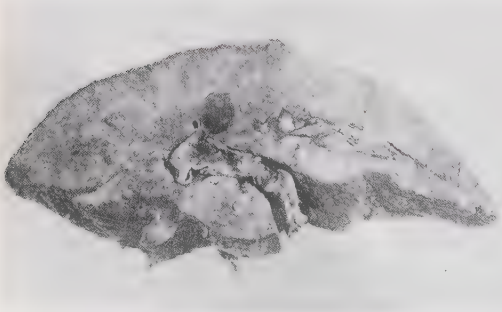


Abb. 9: SN 663/59 (Neukölln), 69 J. ♂

Laennec'sche Lebercirrhose mit Cirrhose-Carcinom. Isolierter ovalärer Carcinomknoten.

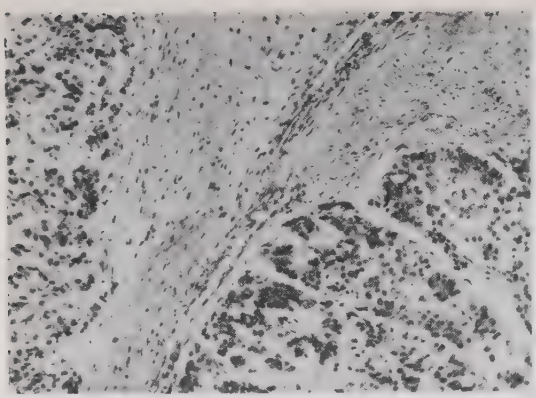


Abb. 10: SN 663/59 (Neukölln), 69 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 9.
Stark verbreitertes, zellarmes fibrosiertes Glisson'sches Feld zwischen zwei Carcinominseln.
(Paraffin, HE., Vgr. 130 : 1).

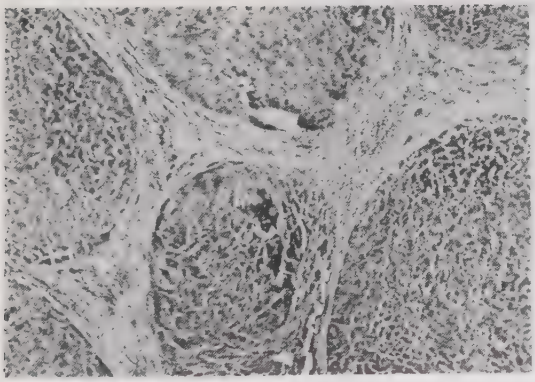


Abb. 11: SN 559/59 (Neukölln), 73 J. ♂

Paramyeloblastenleukämie. Laennec'sche Lebercirrhose. Cirrhotischer Leberumbau.
(Gefrierschnitt, HE., Vgr. 45 : 1)

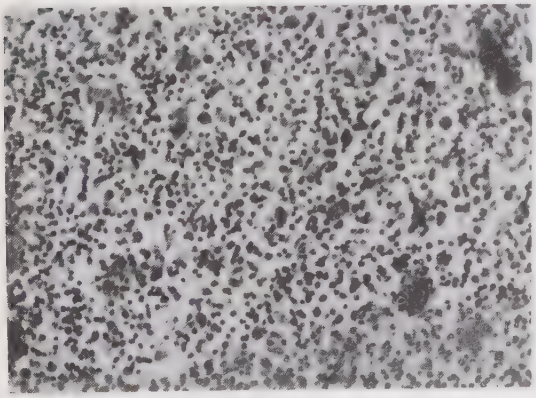


Abb. 12: SN 559/59 (Neukölln), 73 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 11.
Milz: Aufhebung der Struktur, massenhafte kleine unreife Zellen der myeloischen Reihe.
(Paraffin, HE., Vgr. 260 : 1).

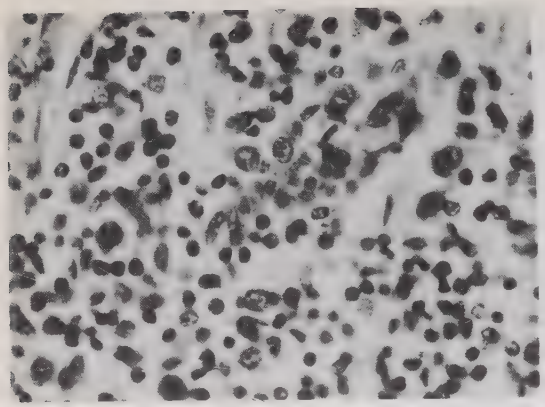


Abb. 13: SN 559/59 (Neukölln), 73 J. ♂.

Gleicher Fall wie Abb. 11 und 12. Milz: Zahlreiche atypische unreife Zellen der weißen Reihe (Myeloblasten). (Paraffin, HE., Vgr. 680 : 1).

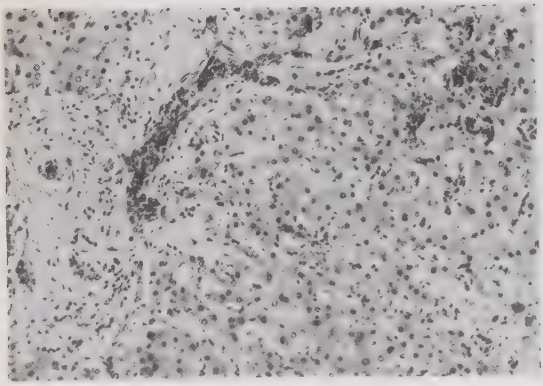


Abb. 14: SN 130/59 (Neukölln), 65 J. ♂.

Plasmozytom. Lebercirrhose. In den verbreiterten Glisson'schen Feldern sowie in den Sinusoiden zahlreiche Plasmazellen. (Paraffin, HE., Vgr. 170 : 1).

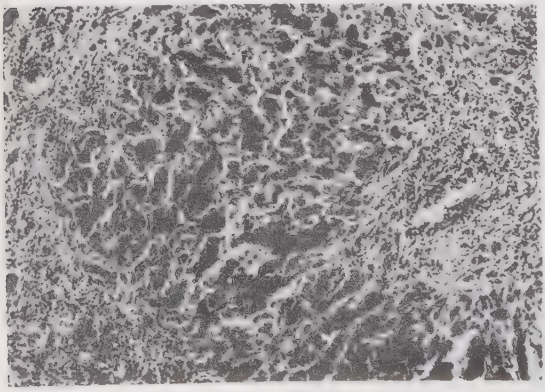


Abb. 15: SN 729/57 (Westend), 25 J. ♀

Chronische Lymphadenose. Lebercirrhose. Die verbreiterten periportalen Felder sind dicht mit Lymphozyten gefüllt. (Gefrierschnitt, HE., Vgr. 130 : 1).

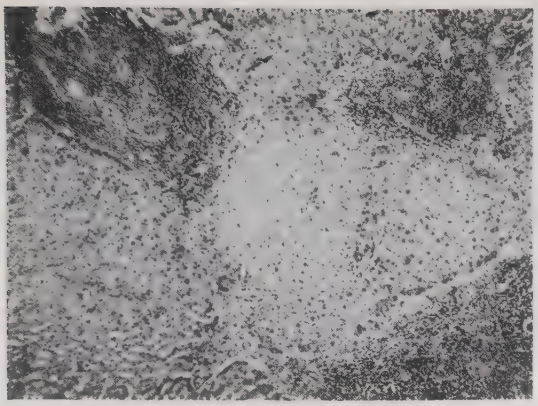


Abb. 16: SN 78/59 (Westend), 76 J. ♂

Chronische Lymphadenose, Lebercirrhose. Massenhaft Lymphozyten in den periportalen Feldern und in den Sinusoiden. (Gefrierschnitt, HE., Vgr. 60 : 1).

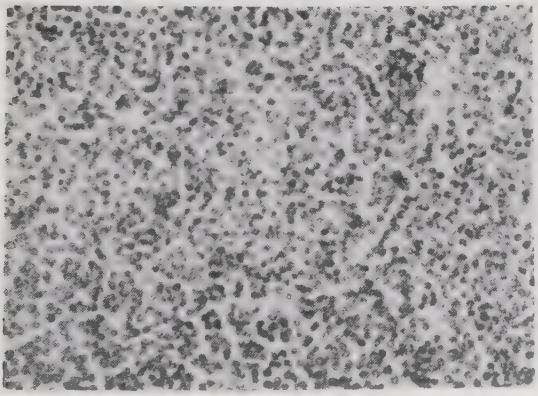


Abb. 17: SN 78/59 (Westend), 76 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 16.
Lymphknoten: Aufhebung der normalen Lymphknotenstruktur, Lymphadenose. (Paraffin, HE., Vgr. 360 : 1).

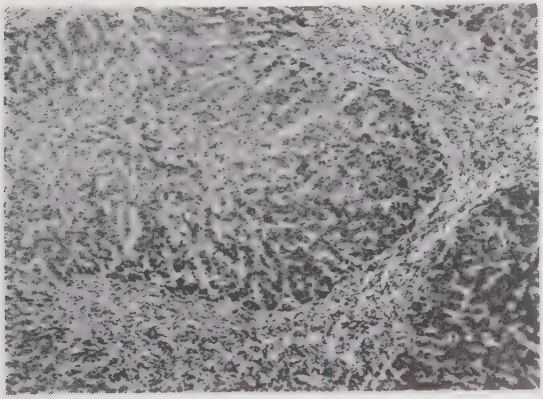


Abb. 18: SN 702/60 (Neukölln), 61 J. ♂

Lymphadenose, Lebercirrhose. Umbau der Leberstruktur, stark verbreiterte Glisson'sche Felder, die, wie auch die sinusoiden Räume, mit lymphatischen Zellen angefüllt sind. (Gefrierschnitt, HE., Vgr. 60 : 1).

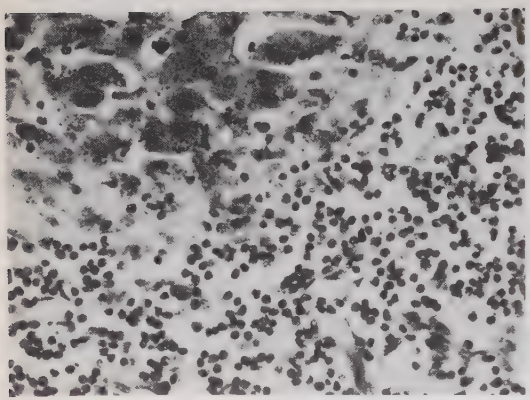


Abb. 19: SN 702/60 (Neukölln), 61 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 18.
Grenze zwischen Läppchen und periportalem Feld teilweise aufgehoben, keine Grenzlamelle, die Lymphozyten dringen aus den periportalen Feldern in das Leberläppchen ein.
(Paraffin, HE., Vgr. 360 : 1).

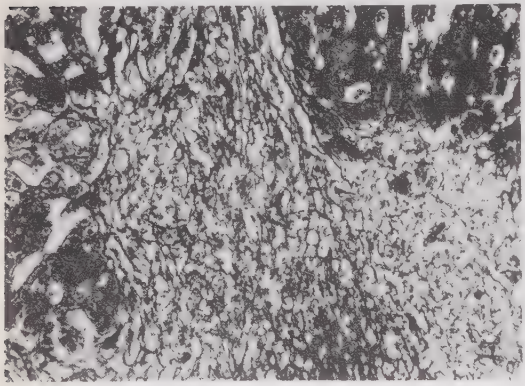


Abb. 20: SN 702/60 (Neukölln), 61 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 18 und 19.
Vermehrung der versilberbaren Fasern, stellenweise (dort, wo die Grenzlamelle zerstört ist) ziehen die Fasern kontinuierlich in die Läppchen hinein.
(Paraffin, Bielschowsky, Vgr. 170 : 1).

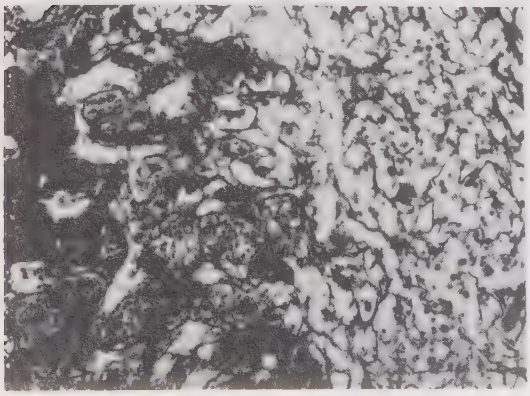


Abb. 21: SN 702/60 (Neukölln), 61 J. ♂

Gleicher Fall wie Abb. 18 - 20.
Vermehrung der versilberbaren Fasern, die vom periportalen Feld in die Läppchen "hineinwachsen".
(Paraffin, Bielschowsky, Vgr. 360 : 1).

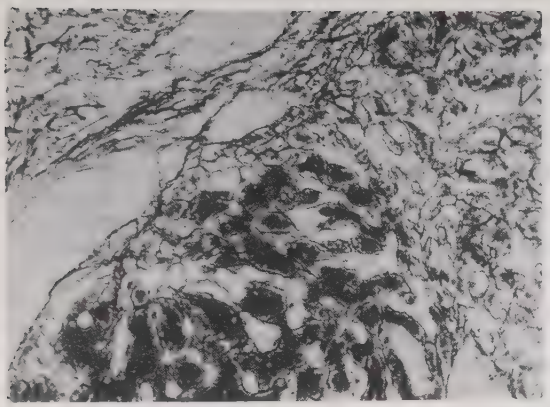


Abb. 22: SN 659/60 (Neukölln), 72 J. ♂.

Vergleichsfall: Lebercirrhose ohne Leukämie. Leberumbau, versilberbare Fasern ziehen von den verbreiterten Septen in die Läppchen hinein. Grenzlamelle aufgelöst.
(Paraffin, Perdrau, Vgr. 170 : 1).

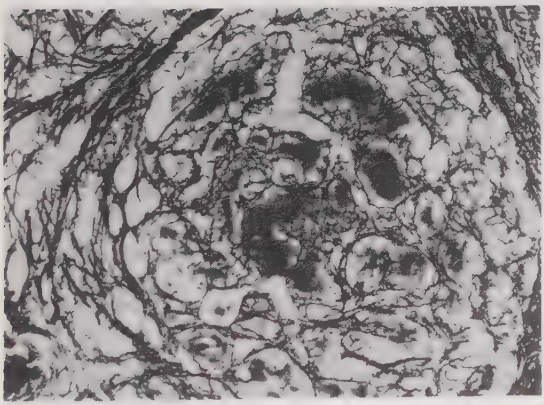


Abb. 23: SN 350/59 (Neukölln), 64 J. ♀.

Lebercirrhose ohne Leukämie. Verhalten der versilberbaren Fasern an der Grenze zwischen Leberläppchen und Pseudolobulus.
(Paraffin, Perdrau, Vgr. 170 : 1).

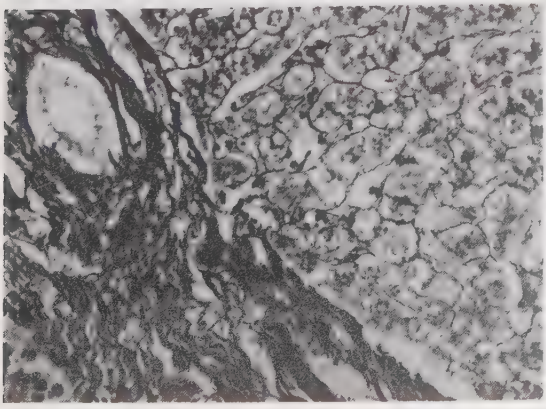


Abb. 24: SN 817/60 (Neukölln), 44 J. ♂.

Vergleichsfall: Normale Leber. Zarte Reticulinfasern, scharfe Begrenzung zum periportalen Feld.
(Paraffin, Bielschowsky, Vgr. 360 : 1).

Überblicken wir unsere an 8 Beobachtungen erhobenen Befunde, so müssen wir feststellen, daß sie keine eindeutige Beantwortung der uns gestellten Frage erlauben. Es bleibt für die meisten Fälle ungeklärt, ob vor Auftreten der Leukämie bereits ein Leberschaden bestand, oder ob die hier zu betrachtenden Systemerkrankungen mit Sicherheit das zeitlich primäre Leiden darstellten. Der Beginn der Lebercirrhosen ist bis auf einen Fall aus den Anamnesen nicht zu ersehen. Meist wurde die Cirrhose erst bei der Sektion aufgedeckt (Beobachtung 1, 3, 4, 6 und 7). In Beobachtung 5 gab das Auftreten eines Ikterus mit Ascites der Klinik den Hinweis auf eine Leberbeteiligung, doch erst kurz vor dem Tode. Nur bei Beobachtung 8 wissen wir sicher, daß ein Leberleiden der Systemerkrankung vorausgegangen ist.

Auch das morphologische Bild der Cirrhose gibt uns keinen Hinweis auf etwaige causalgenetische Zusammenhänge zwischen den Hämo- und Lymphoblastosen und der Lebercirrhose. Es handelte sich fast durchweg um Lebercirrhosen vom Laennec'schen Typ, die keinerlei morphologische Besonderheiten, vor allem keine Unterschiede zu dem sonst gewohnten Bild aufwiesen.

Die Therapie bringt ebenfalls keine klärenden Ergebnisse. In 3 Beobachtungen (1, 2, und 4) wurde überhaupt keine cytostatische Therapie durchgeführt. Patient 5 erhielt reichlich Urethan, bei Patientin 6 wurden über längere Zeit verschiedene Cytostatica gegeben, während Patient 7 und 8 nur kurze Zeit mit TEM bzw. Mitomen und Patient 3 nur lokal (Schulter) mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. Trotz der unterschiedlichen Therapie und Therapiedauer sind aber überall ähnliche oder sogar gleiche Leberveränderungen festzustellen gewesen.

So weit unsere eigenen Beobachtungen. Darüberhinaus haben wir die Sektionsprotokolle der Pathologischen Institute der Freien Universität Berlin im Krankenhaus Westend und des Krankenhauses Berlin-Neukölln der Jahre 1949 bis 1959 ausgewertet. Für das Krankenhaus Westend betrug die Gesamtzahl der Sektionen während dieser Zeit 11 691, darunter befanden sich 257 (2, 2%) Erkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems. 11 (4, 4%) dieser 257 Fälle waren mit einer Lebercirrhose vergesellschaftet. Für Neukölln ergaben sich folgende Zahlen: Bei einer Gesamtzahl von 10 610 Sektionen wurden 161 (1, 5%) Erkrankungen des hämatopoetischen Systems diagnostiziert, davon 10 (6, 2%) mit gleichzeitiger Lebercirrhose.

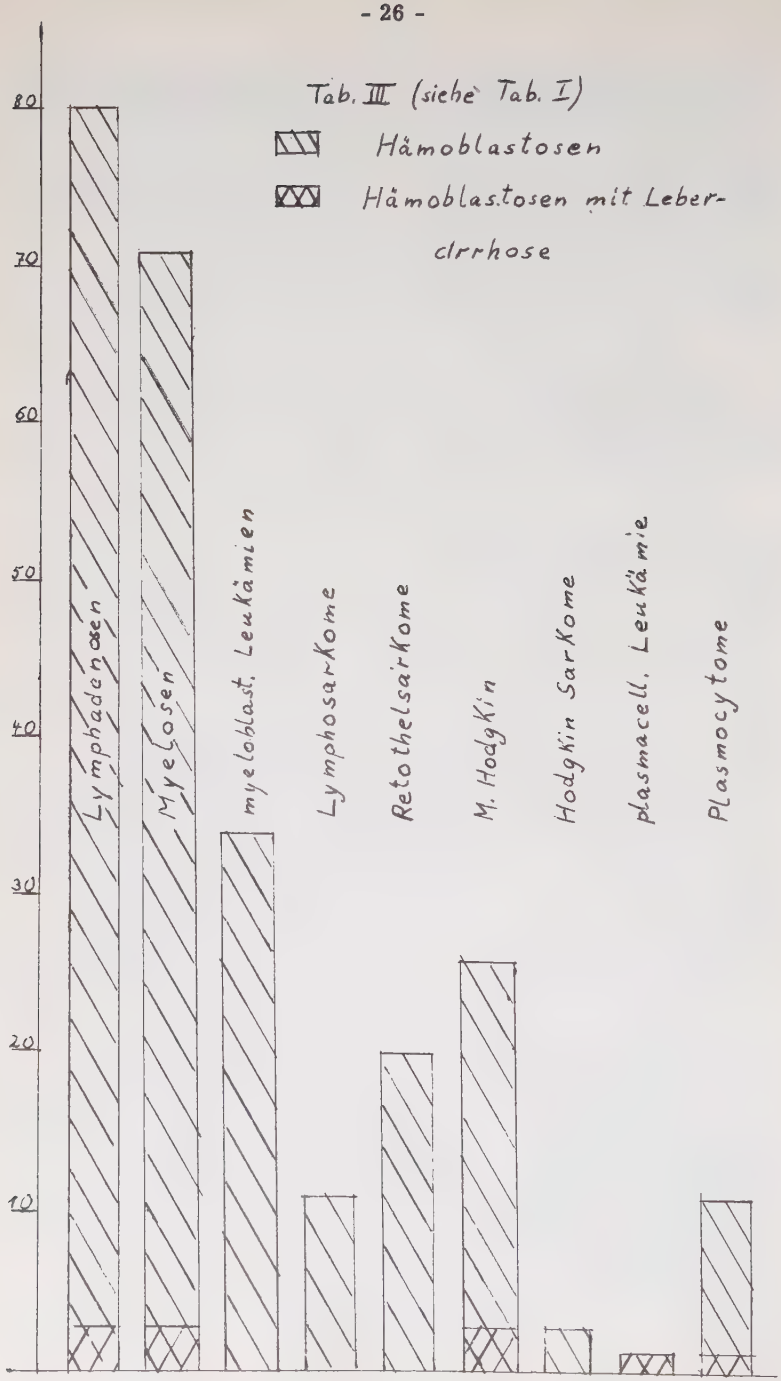
Wenngleich die Zahlen der Hämoblastosen im Sektionsmaterial des Universitätsinstitutes - wohl auf Grund einer gewissen Auslese des Patientengutes an Universitätskliniken - höher liegen als in der Prosektur Neukölln, so sehen wir doch noch eine auffallende Übereinstimmung in der Anzahl der begleitenden Lebercirrhosen. Die Verteilung der Lebercirrhosen auf die einzelnen Krankheitsbilder des Blut- und Lymphsystems ist den Tabellen I bis IV zu entnehmen:

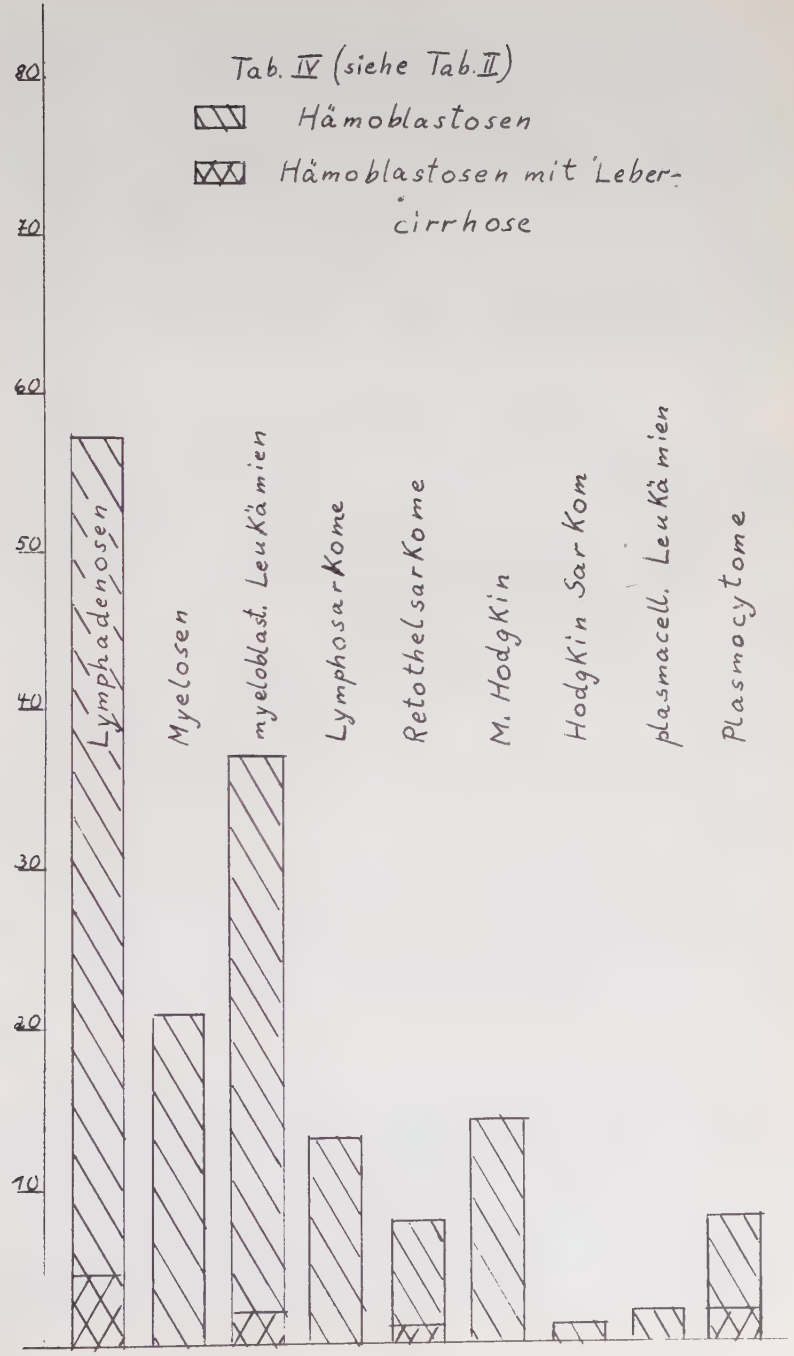
Tab. I: Hämo- und Lymphoblastosen im Sektionsgut des Path. Institutes der Freien Universität Berlin von 1949 - 1959

Erkrankungen Zahl	Art	davon mit Lebercirrhose
80	Lymphadenosen	3
71	Myelosen	3
34	Myelobl. Leukämien	0
11	Lymphosarkome	0
20	Retothelsarkome	0
26	M. Hodgkin	3
3	Hodgkin-Sarkome	0
1	Plasmazell. Leukämie	1
11	Plasmozytome	1

Tab. II: Hämo- und Lymphoblastosen im Sektionsgut des Path. Institutes im Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln von 1949 - 1959

Erkrankungen Zahl	Art	davon mit Lebercirrhose
57	Lymphadenosen	5
21	Myelosen	0
37	Myelobl. Leukämien	2
13	Lymphosarkome	0
8	Retothelsarkome	1
14	M. Hodgkin	0
1	Hodgkin-Sarkome	0
2	Plasmazell. Leukämien	0
8	Plasmacytome	2


Tab. III (siehe Tab. I)
Hämoblastosen
Hämoblastosen mit Leber-
cirrhose
80
70
60
50
40
30
20
10
Lymphadenosen
Myelosen
myeloblast. Leukämien
Lymphosarkome
Retothelsarkome
M. Hodgkin
Hodgkin Sarkome
plasmacell. Leukämie
Plasmocytome


Tab. IV (siehe Tab. II)
Hämoblastosen
Hämoblastosen mit Leber-cirrhose
80
70
60
50
40
30
20
10
Lymphadenosen
Myelosen
myeloblast. Leukämien
Lymphosarkome
Retothelsarkome
M. Hodgkin
Hodgkin Sarkom
plasmacell. Leukämien
Plasmocytome

Wenn wir versuchen wollen, auf Grund unserer Befunde zu der Frage Stellung zu nehmen, inwieweit sich allein durch statistische Untersuchungen die Wahrscheinlichkeit eines causalgenetischen Zusammenhanges zwischen den genannten Erkrankungen des Blut- und Lymphgewebes und einer Lebercirrhose ergibt, so müssen wir feststellen, daß unser Material trotz Auswertung der Sektionsergebnisse eines ganzen Jahrzehntes zweier großer Berliner Prosekturen noch zu klein ist, um hieraus gültige Schlüsse zu ziehen. Dennoch glauben wir uns berechtigt, auf Grund unserer Untersuchungen die hier angeschnittene Frage zu erörtern. Wir haben gezeigt, daß alle hier aufgeführten Systemkrankheiten des blutbildenden und lymphoblastischen Gewebes, sofern sie mit einem Befall der Leber einhergehen, auch Leberveränderungen im Sinne einer Cirrhose (nach dem Laennec'schen Typ) aufweisen können.

Ein angenommener causalgenetischer Zusammenhang zwischen Lebercirrhose und Hämoblastosen kann unseres Erachtens nur dahingehend verstanden werden, daß durch die Systemerkrankung eine Cirrhose provoziert werde, nicht etwa umgekehrt, die Cirrhose eine Erkrankung des hämoblastischen oder lymphocytären Systems verursache. Gegen diesen Zusammenhang sprechen allein schon statistische Gesichtspunkte. Die Lebercirrhose ist heute eine sehr häufige Erkrankung, aber nur ein ganz unbedeutender Prozentsatz geht mit einer der oben erwähnten Systemerkrankung einher. HITZIG und SCHÄRER (24) weisen ebenso darauf hin, daß HEROLD aus dem Path. Institut Zürich 82 Fälle von Lebercirrhosen bei Kindern zusammengestellt und histologisch beschrieben hat; bei keinem einzigen von ihnen bestand eine Leukämie oder auch nur Verdacht darauf. Auch ist es mit unserem heutigen Wissen über die Lebercirrhose und ihre Histogenese wohl kaum vereinbar, sie als Schrittmacher-Erkrankung der Leukosen und Retikulosen aufzufassen. Die Lebercirrhose geht im Allgemeinen mit nur geringem uncharakteristischen Blutbild- und Knochenmarksveränderungen einher.

F. STROEBE (1938) (50) schreibt dazu im Handbuch der Inneren Medizin, daß das Blutbild bei der Cirrhose oft dem einer sekundären Anämie gliche mit Anisocytose und Polychromasie, häufig aber völlig uncharakteristisch sei. EPPINGER (50) dagegen hat dreimal eine hyperchrome Anämie gesehen, ebenso FELLINGER (50) und KLIMA (50), die das Blutbild häufig dem einer Perniciosa ähnlich fanden. Die letztgenannten Autoren erwähnen außerdem eine Vermehrung der Reticulocyten.

Suchen wir nach den Gründen des Zusammentreffens von Lebercirrhose und Erkrankungen des hämo- sowie lymphopoetischen Systems, so muß zunächst die Möglichkeit des zufälligen Zusammentreffens diskutiert werden. Schaut man sich die Zahlen der Tabellen I und II an, so gewinnt diese Annahme an Wahrscheinlichkeit. Wie bereits betont, ist die Lebercirrhose eine häufige Erkrankung. RÖSSLE (1930) (44) gibt im Handbuch der Path. Anatomie die Häufigkeit der Lebercirrhosen im Gesamtsektionsgut aller europäischen Länder mit 1 bis 3% an. Andere Autoren nennen folgende Zahlen: FÖRSTER (1868) für die Charité Berlin 1%, KÜHN (1900-1904) für Posen 2%,

(1907-1913) für Düsseldorf 2,1%, ASKANAZY (1916-1926) für Genf 4%, BLUMENAU (1920) für Genf 1,5%, OPHYLS (für Stanford 5,5%, MALLORY, PARKER und NYE (1921) für Boston 5,08% (dabei aber viele Kindersektionen). Weitere Angaben siehe bei KÖHN (1955) (31): R.S. BOLES und J.H. CLARK (1936) nennen für Philadelphia 6%, F.R. ROSENTHAL (1937) für Amerika 3,9%, W.L. McNAMARA, L.A. BAKER und W.H. BENNER (1950) auch für Amerika 3,9%, J. ZEITLHOFER (1951) für Wien 0,85 bis 1,3%, A. AUFDERMAUR (1951) für Basel 8%, W. FISCHER (1953) für Deutschland 1,5 bis 4%, LANGER und HONUS für Düsseldorf 2,5%, K. KÖHN für Berlin-Spandau 1,8%. Bei KETTLER (1958) (28b) finden wir folgende Zahlen: W. FISCHER in Europa und USA 1,5 bis 4%, in China 2%, bei den Bantus an der Ostküste Afrikas 9%, in Südafrika und Ostasien bis 20%, HOLZNER, RISSEL und SPRINGER in Wien 1,83%, LANGE und HONUS für Düsseldorf 2,53%, TAROCCHI für Florenz 1,8%, AJELLO und GIAMPALMO für Genua 2,3 bis 2,9%.

Im letzten Jahrzehnt scheint die Lebercirrhose noch häufiger geworden zu sein, da die zahlreichen nicht oder nur schlecht behandelten Hepatitisfälle der Nachkriegszeit zu vermehrtem Auftreten der postnekrotischen Cirrhosen geführt haben. CEBULLA (28) hat die Zunahme an der Charité in Berlin geprüft. Er fand für die Jahre 1935 bis 1944 1,74% Cirrhosen im Gegensatz zu 2,85% für die Jahre 1945 bis 1954.

Aber nicht nur die Cirrhosen stellen eine häufig vorkommende Krankheitsgruppe dar, sondern auch die Systemerkrankungen des hämato- und lymphoblastischen Apparates. Im Handbuch der Inneren Medizin berichtet HEILMEYER (19), daß LIMBECK seinerzeit nur 4 Leukämien auf 10 000 Krankheitsfälle fand, EICHHORST in der gleichen Zeit 10 auf 10 000. 1951 nennt HEILMEYER selbst bereits 50 bis 200 Leukämien auf 10 000 anderweitige Kranke, woraus sich ergibt, daß die Leukämien in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen haben müssen. Er berichtet auch, daß die Statistiken anderer Kliniken Europas und Amerikas die gleiche Zunahme zeigen, selbst wenn man die bessere Diagnostik und besser durchgeführte Behandlung in den letzten Jahren berücksichtigt. A.J. LEA und John D. ABBAT (1958) (33) geben Zahlen an, nach denen die Häufigkeit der Leukämien seit 1911 bei Männern um das 4,4-fache, bei Frauen um das 4,3-fache zugenommen habe. Ähnliches erfahren wir von WEICKER (1956) (53).

Daß nun zwei so häufig auftretende Krankheitsbilder der Wahrscheinlichkeit nach des öfteren rein zufällig zusammentreffen müssen, ist ohne weiteres einleuchtend. Man müßte also anamnestisch genau feststellen, ob in der Vorgeschichte der an Leukämie oder an anderen Systemerkrankungen Leidenden durchgemachte Hepatitiden oder ein stärkerer Alkoholabusus erhoben werden können. Leider fanden sich in den Krankengeschichten der von uns ausgewerteten Fälle nur zumeist unvollständige Anamnesen, so daß die Frage einer früher durchgemachten Lebererkrankung nur selten mit genügender Sicherheit beantwortet werden konnte. Lediglich der Fall 8 demonstriert eindeutig den Zufall

im Zusammentreffen einer Leukämie mit einer Lebercirrhose. Hier steht einwandfrei fest, daß bereits mehrere Jahre vor Auftreten der Leukämie ein chronischer Leberschaden bestanden hat.

Als zweite Möglichkeit wäre die causalgenetische Abhängigkeit der Lebercirrhose von den Systemerkrankungen zu diskutieren. Führen wir uns noch einmal die Histologie und Histogenese der Lebercirrhose vor Augen:

Im Mittelpunkt des histologischen Geschehens steht der Umbau der Läppchenstruktur der Leber. Das Organ wird von mehr oder weniger breiten, fibrösen Zügen durchschnitten, die Läppchen werden regellos von diesen Bindegewebsfeldern durchsetzt, so daß Pseudolobulie entstehen. Sehen wir von den postnekrotischen Formen der Lebercirrhose ab, so bleibt die Histogenese dieser auffallenden Bindegewebsvermehrung unklar. Wir wissen aber, daß nicht nur die kollagenen Fasern der periportalen Felder eine auffällige Vermehrung und Verdichtung zeigen, sondern insbesondere auch die intralobären elastischen und versilberbaren Fasern. Die Leberzellen selbst atrophieren, und so wird das Gitterfasergerüst immer dichter, schließlich zeigen die Gitterfasern eine kollagene Metaplasie. FERNANDES- BALLAS und JORQUERA (1954) (14) nehmen sogar an, daß die intralobäre Bindegewebsentwicklung als "Reticulosklerose" zu deuten sei und nicht von den periportalen Feldern eingewuchertes kollagenes Bindegewebe darstelle. Am Rande sei erwähnt, daß die Lebercirrhose sogar schon als Reticulose diskutiert wurde (vgl. L.-H. KETTLER (28a)). Somit könnte man durchaus mit der Möglichkeit rechnen, daß krankhafte Wucherungen der reticulären Fasern in der Leber über den Weg der Reticulosklerose zur Zerstörung des Läppchenaufbaues und damit zur Cirrhose führen. Viele Systemerkrankungen des hämo- und lymphopoetischen Systems gehen aber nun mit einer Vermehrung der Reticulinfasern einher, besonders die Formen, die FRESEN (1953) (15) als Mischformen, z.B. als Lymphadeno-Reticulosen, Reticulo-Lymphadenosen, Myelo-Reticulosen und Reticulo-Myelosen bezeichnet, von den Systemerkrankungen des reticulären Gewebes ganz zu schweigen.

Nach dem Gesagten sollte man daher annehmen, daß die genannten Systemerkrankungen noch weit häufiger als zu beobachten, eine Lebercirrhose verursachen, denn alles in allem ist das Zusammentreffen von Lebercirrhose und Systemerkrankung doch relativ selten. Häufiger dagegen wird die Faservermehrung und Kollagenisierung der reticulären Fasern ohne cirrhotische Umbauvorgänge beobachtet; in diesen Fällen können wir jedoch nur von einer Leberfibrose, bzw. -sklerose sprechen. Den Anstoß zur Entwicklung einer echten Cirrhose - im Gegensatz zur Leberfibrose, die mehr oder weniger stets bei Systemerkrankungen mit Leberbefall zu beobachten ist - gibt anscheinend die Auflösung der Grenzlamellen (Abb. 22 und 23). Ob diese Zerstörung der Grenzlamellen aber allein das Werk der blastomartigen Zellinfiltrate darstellt, derart, daß die Leukämiezellen und die wuchernden Reticulinfasern den Zusammenhang der zur Grenzlamelle gehörigen Leberzellen lösen, erscheint fraglich, da wir immer wieder selbst hochgradige Formen der Leukämie der Leber erleben, die keine Veränderungen der Grenzlamellen hervorrufen. Auch spricht wohl das Vorkommen

der Lebercirrhose bei den akuten Leukämien gegen einen solchen angenommenen Zusammenhang beider Krankheiten. Die akuten Leukämien zeigen einen derart schnellen Verlauf, daß die Monate bzw. Jahre zur Entwicklung benötigende Lebercirrhose nicht ursächlich auf die akute Leukämie bezogen werden kann.

Inwiefern wir in der Kollagenisierung des Faserapparates der Leber, ganz gleich, ob mit Umbau im Sinne der Cirrhose oder nur unter dem Bilde der Leberfibrose, eine Art Ausheilungs- oder Abwehrreaktion der Leber gegen die leukämischen Infiltrate erblicken wollen, sei dahingestellt.

Dieser Gedanke liegt nahe, wenn wir uns nunmehr mit der Wirkung der cytostatischen Therapie befassen, die die dritte Möglichkeit zur Erstehung einer Lebercirrhose sein könnte. Ein solcher Therapieeinfluß ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, da uns genügend Beispiele bekannt sind, die zeigen, daß nach der Behandlung mit cytostatischen Medikamenten ausgedehnte Fibrosen in den von Hämoblastosen befallenen Organen auftreten können (HEILMEYER (20 u. 21), KNORR (30), KÖHN und JANSEN (32), LENNERT (34), LETTERER (35) und MASSHOFF und W. HEINZEL (37). So liegen mehrere Beobachtungen über die Urethanwirkung auf Milz, Lymphknoten und Leber vor. Das Urethan ist ein Ester der Carbaminsäure, der in dieser Form nicht beständig ist. Urethan wird daher als Äthylverbindung ($NH_2COOC_2H_5$) verwandt. In dieser Form wird es seit der Einführung durch SCHMIEDEBERG (1884) (13) als Schlafmittel im Tierversuch und in der Kinderpraxis benutzt.

Durch Zufallsbeobachtung sah BLAKESLEE (1937) (13) die Bedeutung des Urethans als typisches Mitosegift mit polyploidisierender Wirkung am Wachstumskegel der Zwiebel. HADDOW (13) fand, daß bei Tiertumoren das Wachstum gehemmt werden konnte durch besondere Wirkung auf die unreifen Tumorzellen. Wegen seiner deutlichen Einwirkung auf die Leukozyten wurde es bei der chronisch-myeloischen Leukämie, sowie bei Myelomen mit gutem Erfolg gegeben. Bei Überdosierung besteht die Gefahr der aplastischen Anämie und Panmyelophthise. Nach dem Untergang der Leukosezellen durch das Urethan und durch die Hemmung des reticulo-histocytären Systems kommt es zur Kollagenisierung und Hyalinose des Faserapparates, wie auch unspezifisches Granulationsgewebe auftreten kann (KÖHN und JANSEN (32)).

Auch nach der Behandlung mit einem anderen Zellkerngift, dem TEM, sind Umwandlungen des lymphogranulomatösen Gewebes in fibrös-hyalines Narbengewebe bekannt (Cl. VOSS (52), W. DOERR und F. STEIN (11)).

Nach Gaben von Stickstoff-Lost, das auch zu den Mitosegiften der Colchizingruppe gehört, fand man z. T. schwere Veränderungen an den Kapillaren mit anschließenden Entzündungen und Nekrose der benachbarten Zellen, besonders in der Leber (H. LETTRÈ (36), L. HEILMEYER (22)).

Über die histologischen Umwandlungen nach Behandlung mit dem Antibioticum Sanamycin (bzw. Actinomycin C) liegen zahlreiche Arbeiten vor. Bei einer histologisch gesicherten Lymphogranulomatose sahen DOERR und STEIN (1954) (11) nach Behandlung mit Sanamycin bei der Sektion einen Rückgang der wuchernden Zellen unter gleichzeitiger Fibrosierung des umliegenden Gewebes. Dieselben Erfahrungen machten auch H. OTTO (42), BJÖRNSTEIN und STEIN (2).

Bei der gleichen Erkrankung wurden nach Gaben von Sanamycin an einem exstirpierten Lymphknoten von W. OSTEN und ZADEMACK (1955) (41) indurierende Prozesse mit Bindegewebsbildung nachgewiesen. K. KÖHN und H.H. JANSEN (32) fanden auf histologischen Schnitten sogar cirrhoseähnliche Bilder. K.H. VOGELSANG und A. TÖBBEN (51) beobachteten nach Therapie mit Röntgenstrahlungen und Sanamycin jedoch keine Fibrosierungen; unter 28 behandelten Fällen kam es 17 mal zu einer Leberinsuffizienz mit Verfettung und Vakuolisierung der Zellen und der Zellkerne. (Vgl. dazu auch G. SCHULTEN und H. LINGS (49)).

Die Wirkung der neuesten Cytostatica E 39 und A 139 wird in einigen Arbeiten beschrieben. H.J. WOLF und N. GERLICH (54), die diese Medikamente zuerst bei Carcinomfällen anwandten, stellten als Nebenwirkung eine starke Leukopenie fest. Diese Nebenwirkung versuchte man daraufhin therapeutisch bei den wuchernden Erkrankungen des hämoblastischen Systems auszunutzen.

HOLZNER (25) fand bei 16 Tumorerkrankungen, davon 6 Leukosen, intensive Verfettung, Vakuolisierung und Nekrose der Tumorzellen mit Bildung von Riesenkernen und anderen Kerndegenerationserscheinungen. Daneben bestand eine hochgradige Fibrose des umgebenden Stromas.

G. DOMAGK (12) beobachtete in Tierexperimenten außer direkter Schädigung der Tumorzelle, besonders der mitotischen, Wabenstruktur des Tumors, die durch neugebildete Bindegewebszüge entstanden war.

Über das Myeleran, ein 1,4-Dimethansulfonyloxybutan, liegt eine Arbeit von Y. KENIS, P. DUSTIN, J.A. HENRY und H.J. TAGNON (27) vor. Die Autoren sahen bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie Remissionen, aber auch Knochenmarksaplasie und Myelosklerose, in einem Fall ein Sistieren der Spermatogenese. Diese unerfreulichen Nebenwirkungen sind auch sonst bekannt. (Vgl. dazu U. KANZOW und H. WOLFERS (26)).

Eine cytostatische Wirkung bei Tumoren und besonders bei der akuten Leukämie haben die Folsäureantagonisten Aminopterin (4-Aminopteroyl-Glutaminsäure) und Amethopterin (4-Amino- N-10-Methyl-Pteroyl-Glutaminsäure). Jedoch kam es auch hier bei anhaltender Therapie zur Knochenmarksaplasie.

Von den Amerikanern J. COLSKY, E.M. GREENSPAN und Th.M. WARREN (9) wurde bei 5 Kindern, die bei einer akuten Leukämie Folsäure erhielten, eine deutliche Leberfibrose gefunden. Die Autoren halten es für möglich, daß die Ätiologie dieser Bindegewebs-

wucherung mit einer Kombination der Faktoren "Leberschaden als Folge der Auflösung leukämischer Infiltrate" und "eine fehlerhafte normale Heilung" zu erklären ist.

Aus der Züricher Universitäts-Kinderklinik wird uns von 3 Fällen berichtet, wo es bei guter Remission der akuten Leukämie durch Antifolsäurebehandlung zu einer ausgesprochenen Lebercirrhose kam. Für die Entstehung dieser Cirrhose werden von W.H. HITZIG und K. SCHÄRER (24) mehrere Möglichkeiten diskutiert. Zunächst könnte es die Erscheinung eines Mangels an Folsäure oder anderen Vitaminen sein. Vitamine, sowohl B wie C, wurden jedoch therapeutisch mitverabreicht. Gegen den Mangel an Folsäure spräche das doch sehr seltene Auftreten der Cirrhose bei der großen Zahl der behandelten Kinder. Die medikamentös erzeugte Drosselung der Purinsynthese durch die Antifolsäurepräparate wirke auf die schnell proliferierenden leukämischen Zellen stärker als auf das gesunde Gewebe. Ein proliferativer Reiz der Therapie auf das Bindegewebe der Interlobärsepten direkt wird von ihnen abgelehnt, da die Mittel ja die Mitose und Proliferation hemmten. Drittens wird an die Möglichkeit der Entwicklung einer homologen Serumhepatitis auf Grund der vielen Blutentnahmen und Punktionen im Verlaufe der Krankheit gedacht. In drei beobachteten Fällen seien die ikterischen Veränderungen erst im Endstadium aufgetreten, während es zur Entwicklung cirrhotischer Veränderungen im Anschluß an eine akute Hepatits mehrere Monate dauere.

Die für die Verfasser wahrscheinlichste Ätiologie der Lebercirrhose ist die toxische Wirkung der Medikamente auf die Leberzelle selbst. Sie ist des öfteren im Tierversuch nachgewiesen. Die Hemmung der endogenen Respiration des Lebergewebes, sowie der Cholinsynthese seien als Ursache für die Intoxikation der Leberzelle anzusehen. Die cirrhotischen Veränderungen seien die reaktive Folge.

KETTLER stellt im Lehrbuch für spezielle Pathologie (Hrsg. M. Staemmler) (1958) (28 b) die für die kindliche Lebercirrhose möglichen Ursachen zusammen. Darunter gibt er an "nach Leukämien", ohne jedoch darauf einzugehen, ob er unbehandelte oder therapeutisch beeinflußte meint. Wie man aus seinen Angaben ersehen kann, spricht das Vorkommen der kindlichen Lebercirrhose bei Systemerkrankungen gegen einen Zufall als Ursache. Wenn zwei im Kindesalter selten auftretende Krankheiten zusammentreffen, so müßte man wohl doch an eine Abhängigkeit der beiden Krankheiten voneinander denken.

Abschließend läßt sich feststellen, daß wir trotz Auswertung eines ziemlich großen Sektionsmaterials zu keiner endgültigen Klärung des hier angeschnittenen Problems eines etwaigen causalgenetischen Zusammenhanges zwischen den Erkrankungen des hämato- und lymphopoetischen Apparates und der Lebercirrhose kommen konnten. Leider liefern auch die acht ausgewerteten Fälle keine eindeutigen Ergebnisse. Gegen die Annahme des rein zufälligen Zusammentreffens beider Krankheiten scheint die Tatsache zu sprechen, daß die Lebercirrhose nach cytostatischer oder Röntgen-Behandlung der Erkrankungen des blutbildenden Systems verhältnismäßig häufig auftritt.

Auch in der cytostatischen oder röntgenologischen Therapie der Erkrankungen des hämo- und lymphopoetischen Apparates können wir nicht die einzige Möglichkeit zur Entwicklung der Lebercirrhose sehen. Gibt es doch immer wieder entsprechende Fälle, die nie chemotherapeutisch behandelt wurden; die Patienten kamen vielmehr mit akuten Symptomen des Endzustandes einer Krankheit des blutbildenden Apparates, z.B. einer unstillbaren Blutung, in die Klinik, und erst die Sektion deckte das Vorhandensein einer Lebercirrhose auf.

Einen direkten causalgenetischen Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern kann man lediglich theoretisch erörtern. Sicher erscheint dagegen, daß es bei den meisten Systemerkrankungen mit Leberbefall zu einer Leberfibrose kommt. Diese Fibrose ist zwar dann nicht allein in der Leber zu finden, sondern in allen befallenen Organen. Besonders bekannt ist ja die Neigung der Reticulosen zu Fibrosierungen.

Ob es unter bestimmten, uns noch unbekannten Bedingungen auch zur Auflösung der Grenzlamelle und damit zur Zerstörung der eigentlichen Läppchenstruktur kommt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Zusammenfassung

Anhand von 8 eigenen Beobachtungen und der Auswertung des Obduktionsgutes zweier großer Prosekturen Berlins wurde der Frage nach einem etwaigen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Leukämien sowie Reticulosen und der Lebercirrhose nachgegangen, da nach den Aufzeichnungen der Literatur der Eindruck entsteht, als trete im Gefolge der genannten Systemerkrankungen häufiger eine Lebercirrhose auf als nach dem allgemeinen Vorkommen dieser Krankheit zu erwarten wäre. Es werden die Möglichkeiten eines zufälligen Zusammentreffens, eines therapeutischen Einflusses und einer direkten kausalen Beziehung diskutiert, ohne daß die aufgeworfene Frage eindeutig beantwortet werden konnte. Auch statistisch ließ sich nichts Eindeutiges aussagen, da trotz der Auswertung eines sehr großen Materials die hier zu betrachtenden Vorkommnisse zu selten sind und der Fehler bei der kleinen Zahl zu groß ist.

Literaturverzeichnis

1) Aufdermaur, A.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 14, 177 (1951).

2) Björnstein, R. und Stein, F.: Ärztl. Wschr. 1954, 896.

3) Bleichröder, F.: Virchows Arch. 177, 435 (1904).

4) Blumenau, E.: Arch. Verdgskrkh. 27, 1 (1904).

5) Bock, H.E.: Die Medizinische 1959, 1325.

6) Bock, H.E. und Gross, R.: Dtsch. med. Wschr. 1949, 953.

7) Boles, R.S. und Clark, J.H.: Amer. Med. Assoc. 107, 214 (1936).

8) Cavallero, C.: Pathologica 33, 206 (1941).

9) Colsky, J., Greenspan, E.M. und Warren, Th.M.: Arch of Path. 59, 198 (1955).

10) Doerr, W.: Verh. dtsch. Ges. Path. 39, 17 (1955).

11) Doerr, W. und Stein, F.: Münchner med. Wschr. 1954, 23.

12) Domagk, G.: Dtsch. med. Wschr. 1956, 801.

13) Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1959.

14) Fernandes-Ballas y Jaquera: Biologica Santiago 1118 (1954).

15) Fresen, O.: Strahlentherapie 91, 1 (1953).

16) Freund, F.: Virchow's Arch. 269, 501 (1928).

17) Graff, U.: Frankf. Zschr. Path. 52, 197 (1938).

18) Hässig, A.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 10, 667 (1947).

19) Heilmeyer, L.: Hdb. für Innere Medizin Bd. II, 572. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1951.

20) Heilmeyer, L.: Beihefte med. Mschr. Heft 4, 1948.

21) Heilmeyer, L.: Freiburger Symposion 153 (1953).

22) Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Journal 4, 296 (1953).

23) Herold, A.: Helv. paediat. Acta 10, 427 (1955).

24) Hitzig, W.H. und Schärer, K.: Helv. paediat. Acta 15, 235 (1960).

25) Holzner: Zschr. Krebsforsch. 62, 38 (1957).

26) Kanzow, U. und Wolfers, H.: Die Medizinische 1957, 1460.

27) Kenis, Y., Dustin, P. jr., Henry, J.A. und Tagnon, H.J.: Rev. français Et. clin. biol. 1, 435 (1956).

28) a) Kettler, L.-H.: Lehrbuch der spez. path. Anat. (Staemmler, M.) 1129. Berlin, W. de Gruyter Verlag 1958.

b) Kettler, L.-H.: Lehrbuch der spez. path. Anat. (Staemmler, M.) 1131 (1958).

29) Klein, S.: Berl. klin. Wschr. 31, 712 (1890).

30) Knorr, W.: Ärztl. Wschr. 1949, 491.

31) Köhn, K.: Primärer Leberkrebs S. 64. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1955.

32) Köhn, K. und Jansen, H.H.: Gestaltwandel klassischer Krankheitsbilder. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1957.

33) Lea, A.J. und Abbat, John D.: Lancet II, 231 (1958).

34) Lennert, K.: Frankf. Zschr. Path. 61, 339 (1950).

35) Letterer, E.: Klin. Wschr. 1948, 385.

36) Lettré, H.: Freiburger Symposion 153 (1953).

37) Masshoff, W. und Heinzel, W.: Dtsch. med. Wschr. 1950, 22.

38) Mc Namara, W.L., Baker, L.A. und Benner, W.H.: Amer. J. Surg. 80, 545 (1950).

39) Mosse, M.: Berl. klin. Wschr. 1908, 1219.

40) Osten, W.: Berl. Medizin 10, 84 (1959).

41) Osten, W. und Zademack: Die Medizinische 1955, 687.

42) Otto, H.: Zschr. Innere Medizin 10, 913 (1955).

43) Prinz: Virchow's Arch. 320, 86 (1951).

44) Rössle, R.: Hdb. spez. Path. (Henke-Lubarsch) Bd. V 1, 283. Berlin, Springer Verlag 1930.

45) Rössle, R.: Hdb. spez. Path. (Henke-Lubarsch) Bd. V 1, 471. Berlin, Springer Verlag 1930.

46) Rosenthal, S.R.: Arch. Path. 261, 326 (1926).

47) Schulte, G.: Zschr. Krebsforsch. 58, 500 (1952).

48) Schulte, G. und Lings, H.: Strahlentherapie 90, 301 (1953).

50) Stroebe, F.: Hdb. der Inneren Medizin Bd. II, 1255. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer Verlag 1938.

51) Vogelsang, K.-H. und Többen, A.: Strahlentherapie 101, 77 (1956).

52) Voss, Cl.: Dtsch. med. Journal 6, 102 (1955).

53) Weicker, B.: Therapie der Gegenwart 95, 126 (1956).

54) Wolf, H.J. und Gerlich, N.: Dtsch. med. Wschr. 1956, 806.

55) Zeitlhofer, J.: Krebsarzt 6, 164 (1951)

Lebenslauf

Am 1.1.1931 wurde ich als älteste von 4 Töchtern des Historikers Dr. Christian Friese und seiner Ehefrau Dr. Erika Friese geb. Herbrechtsmeier in Berlin-Lichtenberg geboren. Nach 4jähriger Volksschulzeit besuchte ich die Oberschule und legte am 17.6.1950 in Falkensee bei Berlin mein Abitur ab. Vom Sommersemester 1953 bis Ende des Sommersemesters 1958 studierte ich Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Dort beendete ich mein Staatsexamen Anfang Mai 1959. Meine Med. Ass. Zeit begann ich im Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Berlin-Neukölln unter der Leitung des Chefarztes, Priv. Doz. Dr. K. Köhn, dem ich auch das Thema meiner Doktorarbeit verdanke. Meine übrige Med. Ass. Zeit verbrachte ich in Berlin und am Kreiskrankenhaus in Soltau bei Hannover. Nach 2jähriger Ausbildung wurde mir mit Wirkung vom 1.8.1961 die Approbation erteilt.